

A. NEGURA

**SINDROAME
HEMORAGICE
IN
OBSTETRICĂ**

A. NEGURĂ

**SINDROAME HEMORAGICE
ÎN OBSTETRICĂ
DIAGNOSTIC ȘI CONDUIȚĂ**

EDITURA ACADEMIEI ROMÂNE
București, 1991

CUPRINS

I	Introducere	9
I.	FIZIOLOGIA HEMOSTAZEI VASCULO-SANGUINE	
	Vasoconstricția locală	13
	Adezivitatea și agregarea plachetară (formarea trombusului plachetar)	14
	Coagularea sanguină în vasul secționat sau rupt și consolidarea agregatului plachetar prin fibrină	14
	Sistemul fibrinolitic (sistemul plasminogen-plasmină). Liza cheagurilor de singe	18
	Organizarea fibroasă și disoluția cheagului sanguin	19
	Noțiunea de sindrom hemoragic	20
	Bibliografie	20
II.	MODIFICĂRILE HEMATOLOGICE ÎN CURSUL SARCINII, AL NAȘTERII ȘI AL LEHUZIEI NORMALE. INFLUENȚA SARCINII, A NAȘTERII ȘI A LEHUZIEI NORMALE ASUPRA HEMOSTAZEI SANGUINE	
	Trombocitele în sarcina normală	21
	Factorii coagulării în sarcina normală	21
	Sistemul fibrinolitic în sarcina normală	22
	Bibliografie	23
III.	PATOLOGIA HEMOSTAZEI VASCULO-SANGUINE. CLASIFICAREA SINDROAMELOR HEMORAGICE ÎN OBSTETRICĂ. INVESTIGAREA CLINICĂ ȘI DE LABORATOR A HEMOSTAZEI SANGUINE	
	Patologia hemostazei vasculo-sanguine	24
	Clasificarea sindroamelor hemoragice în obstetrică	24
	Investigarea clinică	25
	Anamneza bolnavei suspectate de sindrom hemoragic	25
	Examenul general clinic obiectiv al pacientei suspectate de sindrom hemoragic	26

Investigarea de laborator (teste)	27
Orientarea inițială de laborator	27
Corelarea testelor screening-ului primar	28
Tulburări ale căii comune a coagulării	30
<i>Bibliografie</i>	31

IV. SINDROAME HEMORAGICE PRIN DEFICIENȚE ALE FACTORILOR PLASMATICI AI COAGULĂRII (COAGULOPATII PLASMATICE, ANOMALII ALE FACTORILOR COAGULĂRII)

Investigarea coagulopatiilor plasmatică	32
Clasificarea coagulopatiilor plasmatică (a anomaliilor factorilor coagulării)	33
Sindroame hemoragice prin deficiențe cîștigate ale factorilor plasmatici ai coagulării	34
A. Coagularea intravasculară diseminată (Etiologie ♦ Fiziopatologie ♦ Diagnosticul clinic ♦ Diagnosticul de laborator ♦ Diagnosticul diferențial ♦ Principii de tratament ♦ Conduita în circumstanțele patologice speciale obstetricale ale CIVD. Particularitățile de tratament în cadrul sindroamelor hemoragice de CIVD din fiecare afecțiune obstetricală de bază)	34
B. Fibrinoliza secundară CIVD	116
<i>Bibliografie</i>	118

V. ALTE SINDROAME HEMORAGICE PRIN DEFICIENȚE CÎȘTIGATE ALE FACTORILOR PLASMATICI AI COAGULĂRII

Bolile severe ale parenchimului hepatic (Simptomatologie și diagnostic clinic ♦ Tratament profilactic și curativ)	123
Hemoragiile provocate prin tratament anticoagulant	125
Sindromul fibrinolitik primar (Fibrinoliza patologică primară)	128
Anticoagulanții circulanți (Inhibitorii patologici ai coagulării)	131
<i>Bibliografie</i>	133

VI. SINDROAME HEMORAGICE PRIN DEFICIENȚE EREDITARE ALE FACTORILOR PLASMATICI AI COAGULĂRII (COAGULOPATII PLASMATICE EREDITARE)

Boala von Willebrand	135
Hemofiliile	138
Hemofilia A.	138
Hemofilia B.	139
Alte coagulopatii	139
<i>Bibliografie</i>	140

VII. SINDROAME HEMORAGICE PRIN PATOLOGIE TROMBOCITARĂ

Clasificări	141
Investigații	143
Investigații clinice	144
Investigații de laborator	144
Trombocitopeniile cele mai importante din cursul stării gravido-puerperale	146
Trombocitopenia din cadrul CIVD	146
Trombocitopenia după transfuzii masive cu singe conservat	146
Trombocitopenia din preeclampsie și eclampsie	147
Trombocitopenia asociată cu infecții	147
Trombocitopenia indusă de medicamente	147
Purpura trombocitopenică imunologică (PTI) sau autoimună (PTA)	148
Purpura trombocitopenică (TTP)	158
Tratamentul etiologic al trombocitopeniilor	160
Trombopatiile	160
Anomalii ereditare ale funcției plachetare	161
Anomalii cistigate ale funcției plachetare	161
Bibliografie	163

VIII. UTILITATEA INVESTIGĂRII PRENATALE A HEMOSTAZEI SANGUINE ÎN SCOPUL PREVENIRII PARȚIALE A RISCULUI PRIN SINDROAME HEMORAGICE LA NAȘTERE (PROFILUL PRENATAL AL HEMOSTAZEI SANGUINE. INVESTIGAREA HEMOSTAZEI SANGUINE ÎN CADRUL CONSULTAȚIILOR PRENATALE)

Diagnosticul sindroamelor hemoragice	169
Bibliografie	172

IX. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL UNUI SINDROM HEMORAGIC ÎN OBSTETRICĂ

Stabilirea preliminară a diagnosticului clinic de sindrom hemoragic în obstetrică	174
Stabilirea diagnosticului etiologic al sindromului hemoragic în obstetrică	175
Interogatoriul	176
Examenul clinic obiectiv	176
Diagnosticul clinic al cauzei sindromului hemoragic	177
Explorarea de laborator	178
Coagularea intravasculară diseminată (Defibrinările obstetricale, hipo- sau afibrinogenemia cistigată)	187
Bolile hepatice severe	199
Hemoragiile provocate prin tratamentul anticoagulant	200
Maladia von Willebrand, trombopatiile și trombastenia	200
Hemofiliile A și B. Celelalte coagulopatii ereditare	201
Anticoagulanții circulanți	202
Trombocitopeniile	202
Bibliografie	204

X. CONDUITA ÎN CAZURILE DE ASOCIERE A UNUI SINDROM HEMORAGIC CU O NAȘTERE, CU O CEZARIANĂ SAU CU O HISTERECTOMIE POSTCEZARIANĂ

Notiuni preliminare	207
Conduita în hemoragia de delivrență la un caz cu tulburare a coagulării și a hemostazei sanguine	209
Conduita în cazurile de asociere a unui sindrom hemoragic cu o cezariană sau cu o histerectomie postcezariană	211
Ligaturile vasculare hemostatice obstetricale LBAU și LBAH	214
Indicațiile LBAU și LBAH în hemoragiile grave obstetricale	219
Tehnica LBAH: calea de abord	221
Histerectomia de hemostază obstetricală în prezența unui sindrom hemoragic	224
Embolizarea arterială selectivă angiografică (Transcateter)	229
Bibliografie	230
TABLE DE MATIÈRES	235

INTRODUCERE

Abordînd una dintre cele mai puţin elucidate şi mai controversate probleme din literatura medicală şi mai ales din cea obstetrică, lucrarea conţine capitole de importanţă practică majoră din domeniul prioritar al natalităţii, cu referire specială la riscul matern prin hemoragie.

Scopul propus este acela de a contribui la scăderea mortalităţii materne prin hemoragie la naştere, hemoragie care constituie o problemă de extremă urgenţă, impunînd promptitudine, acţiuni codificate, multă prudenţă în conduită şi eliminarea pe cît posibil a riscurilor.

Pentru justificarea celor afirmate, vom cita din literatura obstetricală mondială (Bonnar în Fondu, 1985): „În Anglia şi Țara Galilor, între anii 1952 şi 1975, s-au înregistrat 737 de decese materne prin hemoragie la naştere. Mai mult de jumătate din ele au fost cauzate de hemoragiile de după naştere şi mai mult de jumătate din acestea din urmă s-au întovărăşit de anomalii ale hemostazei sanguine (tulburări de coagulare)”.

Problema hemoragiilor prin tulburări de coagulare are în obstetrică un caracter particular, iar cunoştinţele despre diagnostic şi mai ales cele despre conduită menţionate în lucrările de medicină internă, medicină generală, hematologie etc. nu pot fi aplicate întocmai în obstetrică, ci numai cu importante nuanţări şi individualizări. Sub acest aspect, monografia este de fapt studiul unui domeniu de graniţă între hematologie şi obstetrică.

Aplicarea cunoştinţelor învechite din literatura obstetricală poate aduce prejudicii bolnavelor, întrucît:

a. Acidul epsilon-aminocaproic nu se mai utilizează ca tratament în hemoragiile obstetricale prin tulburări de coagulare decît excepţional de rar pentru că este nociv.

b. Trasylolul (Aprotinin) nu are aprobare de utilizare în Statele Unite ale Americii.

c. Fibrinogenul a fost scos din uz în America din anul 1977, pentru că transmite virusul hepatitei epidemice, și a fost înlocuit cu crioprecipitatul.

d. Heparina este contraindicată de majoritatea autorilor în multe hemoragii obstetricale prin tulburări de coagulare, de exemplu în apoplexia utero-placentară etc., având doar indicații limitate.

e. Tromboliticele (streptokinaza, urokinaza) sînt total contraindicate în aceste hemoragii, chiar ca medicație asociată.

În acest domeniu, de extremă urgență, al hemoragiilor obstetricale prin tulburări de coagulare, în care diagnosticul și conduita trebuie să fie tempestive, rapide, precise pînă la legiferare și fără riscuri, pentru a evita mortalitatea maternă, monografia de față încearcă să sistematizeze și să elucideze cunoștințele privind patologia hemostazei sanguine, diagnosticul etiologic al hemoragiilor obstetricale prin tulburări de coagulare și conduita respectivă, devenind astfel un ghid în conduita obstetricianului practician. Problema studiată este privită atît prin prisma patologiei, cît și a diagnosticului urgent și a conduitei. Prin informațiile prezentate, lucrarea înmănușează date actuale și progresele realizate și publicate în literatura medicală mondială, mai ales că în acest domeniu concepțiile patogenice și terapeutice s-au schimbat într-o perioadă relativ scurtă.

Deoarece puține parturiente cu hemoragii au șansa să aibă în apropierea lor un hematolog competent, lucrarea își propune să familiarizeze pe obstetrician cu noțiunile elementare de hematologie practică, care sînt indispensabile pentru înțelegerea și dirijarea investigațiilor, precum și pentru interpretarea rezultatelor acestora, în vederea stabilirii diagnosticului etiologic al acestor hemoragii, condiție obligatorie pentru o conduită corectă și fără riscuri.

În capitolul „Utilitatea investigării prenatale a hemostazei sanguine în scopul prevenirii parțiale a riscului prin sindroame hemoragice la naștere” sînt prezentate obiectivele principale: corectarea prenatală a tulburărilor de coagulare (tratament preventiv); măsuri organizatorice preventive, ca asigurarea cu sînge cît mai proaspăt și derivate de sînge, plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat, concentrate plachetare, medicamente etc.; profilul prenatal al hemo-

stazei sanguine constituie un sistem de referință în eventualitatea apariției unei hemoragii obstetricale prin tulburări de coagulare; evitarea surprizelor hemoragice cauzate de tulburări de coagulare.

Reprezentînd punctul de vedere al unui obstetrician în problema hemoragiilor obstetricale prin tulburări de coagulare, lucrarea are o pronunțată orientare preventivă. Concepută în spiritul și optica obstetricianului practician, ea se adresează deopotrivă medicilor specialiști obstetricieni și de terapie intensivă, precum și celor în curs de specializare în obstetrică și terapie intensivă, medicilor din laboratoarele de hematologie din maternități, medicilor interniști, stagiari, celor cu profil de medicină generală, studenților în medicină, dar poate fi utilă și celor ce vor să facă muncă de cercetare științifică.

I. FIZIOLOGIA HEMOSTAZEI VASCULO-SANGUINE

Studiul fiziologiei și al fiziopatologiei hemostazei vasculo-sanguine face obiectul unor capitole din diferite tratate, mai ales din cele de hematologie, motiv pentru care nu îl vom dezvolta.

Sîngele circulă într-un circuit închis și sub o anumită presiune. Termenul de hemostază definește oprirea pierderii de sînge. Cînd un vas sanguin subțire este secționat, hemostaza este realizată printr-o serie de procese biologice, care sînt în interrelație și care obturează soluția de continuitate a acelui vas, împiedicînd astfel pierderea de sînge. După Poppa-Enache-Berceanu, Butoianu-Nicoară, Guyton, Ganong, Vermynen Verstraete, Raby, Popa, Rand, Horger etc., aceste procese biologice sînt:

- spasmul vascular (vasoconstricția locală);
- formarea unui dop de plachete, realizat prin adezivitatea acestora la peretele vascular lezat, și, ulterior, a unui agregat (dop plachetar, trombus plachetar);
- coagularea sanguină (formarea cheagului de sînge) și consolidarea agregatului plachetar prin fibrină;
- în eventualitatea coagulării intravasculare (în vase mici), urmează reinstaurarea circulației prin pînarea în joc a proceselor fibrinolitice; procesul coagulării și cel al fibrinolizei sînt în echilibru reciproc;
- dezvoltarea de țesut fibros în cheagul sanguin, pentru a obtura, în mod permanent, ruptura vasului. În cursul fiecăreia din aceste etape se stabilesc interacțiuni importante între sînge și perețele vascular. Hemostaza rezultă din interacțiunea dintre vasele sanguine, plachetele sîngelui și procesul de coagulare sanguină.

VASOCONSTRICTIA LOCALĂ

Această reacție a peretelui vascular limitează primele pierderi sanguine la nivelul leziunii vasculare și favorizează acumularea locală de substanțe hemostatice.

În primele 30 de secunde, *vasoconstricția* se datorează unui reflex nervos și unui spasm miogenic local. După 30 de secunde intră în acțiune : a) *serotonina*, care este secretată de plachetele activate și posedă proprietăți vasoconstrictoare ; b) *tromboxanul* A_2 , care, pornind de la acidul arahidonic, este sintetizat de plachetele activate aderente la marginile vasului rănit și care este, de asemenea, un puternic vasoconstrictor.

ADEZIVITATEA ȘI AGREGAREA PLACHETARĂ (FORMAREA TROMBUSULUI PLACHETAR)

Adezivitatea plachetară. Pe endoteliul vascular sănătos nu se fixează constituenții celulari ai sîngelui. Prin secționarea sau rănirea unui vas sanguin se rupe pătura endotelială, iar sîngele vine în contact direct cu structurile subendoteliale, la care plachetele vor adera. Au loc două reacții : a) adeziunea directă a plachetelor la structurile subendoteliale mai puțin bine definite, indusă de o proteină plasmatică numită *factorul von Willebrand*.

Formarea agregatului plachetar (a dopului, a trombusului plachetar). Cînd plachetele se fixează pe structurile subendoteliale, ele pierd foarte rapid structura lor discoidă și se etalează pe peretele vascular. ADP și tromboxanul secretați de plachete acționează asupra plachetelor din vecinătate pentru a le activa și a favoriza aderența lor la plachetele deja fixate. Foarte rapid, alte plachete părăsesc curentul sanguin pentru a veni să se fixeze la cele etalate, pînă în momentul în care se formează, în cele din urmă, o mare îngrămădire plachetară, *agregatul plachetar hemostatic* (dopul sau *trombusul plachetar*). Acest agregat este suficient pentru a opri hemoragia în sistemele cu slabă presiune, cum sînt capilarele și venulele (vase sanguine de foarte mic calibru).

Dacă ruptura vasculară este puțin mai mare, pentru a opri scurgerea sîngelui este necesar ca la trombusul plachetar să se adauge un cheag sanguin. Cînd însă presiunea sanguină este mare, ea poate smulge și elimina un eventual cheag sanguin în formare. În cazul cînd ruptura vasculară este mai mare, hemostaza nu se mai poate realiza prin procesul coagulării. În aceste cazuri devine necesară hemostaza chirurgicală sau cea miometrială.

Faza plachetară se testează prin Nr.PL (numărul plachetelor) și TS.

COAGULAREA SANGUINĂ ÎN VASUL SECȚIONAT SAU RUPT ȘI CONSOLIDAREA AGREGATULUI PLACHETAR PRIN FIBRINĂ

Cheagul sanguin începe să se dezvolte în 15.—20 de secunde dacă rănirea vasculară a fost puternică și în 1—2 minute dacă rănirea

a fost minoră. Substanțele activatoare, atât din peretele vascular rănit, cât și din plachetele și proteinele sanguine ce aderă la peretele vascular rănit, inițiază procesul de coagulare. Plachetele intervin nu numai în hemostaza vasculară, ci chiar în mecanismul coagulării și al fibrinolizei printr-o serie de factori, ca acceleratorul trombinei, factorul III (care intervine direct în formarea tromboplastinei endogene), trombostenina, antifibrinolizina etc. În 3—6 minute după ruptura vasculară, întreaga extremitate vasculară secționată sau ruptă este astupată cu cheag de fibrină. După 30—60 de minute, cheagul de fibrină se retractă și totodată tracționează marginile rupturii vasculare și le apropie, contribuind astfel la ultima fază a hemostazei, Plachetele (prin trombostenină) au o contribuție importantă la fenomenul de retracție a cheagului.

Procese chimice ale coagulării. Mecanismul chimic normal al coagulării se realizează în trei faze (tabelul nr. 1, fig. 1 și fig. 2):

— faza I: ca răspuns la ruptura vasculară sau la agresiunea asupra singelui însuși se formează pe cale intrinsecă sau extrinsecă o substanță sau un complex de substanțe numit activator al protrombinei (Guyton, 1982), care echivalează cu factorul X activat (Ganong, 1983);

— faza a II-a: activatorul protrombinei catalizează converșiunea protrombinei în trombină, în prezența factorului V, a Ca^{++} și fosfolipidelor.

— faza a III-a: trombina acționează ca o enzimă pentru a converti fibrinogenul în fire de fibrină, care prind ca într-o plasă plachete, celule sanguine și plasmă pentru a forma cheagul însuși.

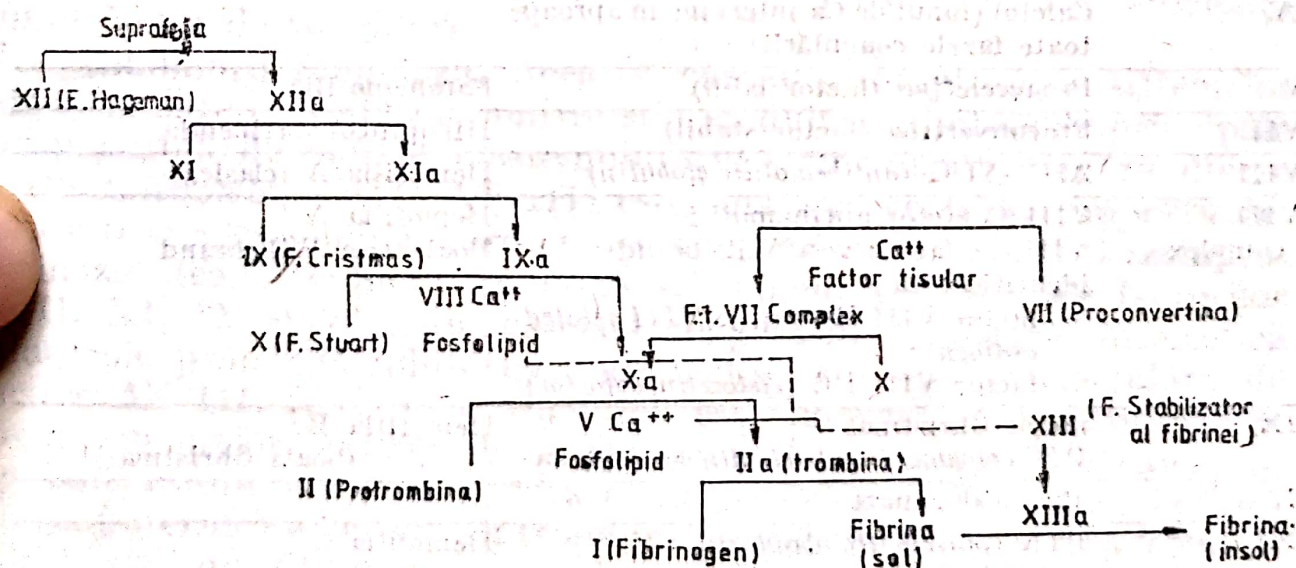


Fig. 1. — Mecanismul normal al coagulării. Ipoteza „cascadei coagulării” a lui Ratnoff, Bennet și Mac Farlane. Sistemele intrinsec și extrinsec converg într-o cale comună (după Talbert și Blatt, 1984).

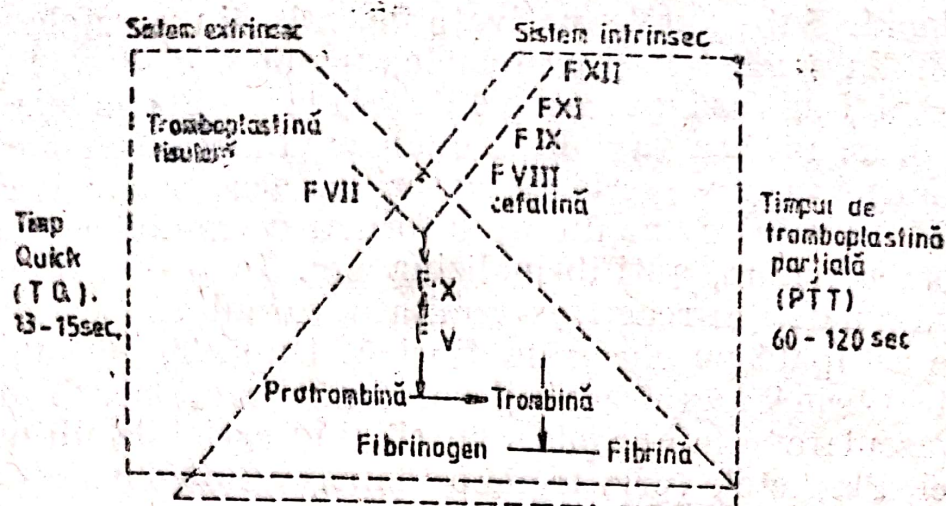


Fig. 2. — Sistemele extrinsec și intrinsec ale coagulării (după Butoianu și Nicoară, 1982).

Tabelul nr. 1

Factorii coagulării sanguine (după Talbert și Blatt, 1984).

Factor	Sinonime	Boala determinată de lipsa (deficiența) factorului
I	Fibrinogenul	Hipofibrinogenemia Afibrinogenemia
II	Protrombina	Hipoprotrombinemia
III	Tromboplastina tisulară (care intervine în coagularea de tip extrinsec)	
IV	Calciul (ionul de Ca intervine în aproape toate fazele coagulării)	
V	Proaccelerina (factor labil)	Parahemofilia
VII	Proconvertina (factor stabil)	Hipoproconvertinemia
VIII	AHF AHG (antihemofilic globulin)	Hemofilia A (clasică)
VIII complex	VIII:C factor antihemofilic VIII R : factor von Willebrand identificat ca : — factor VIII R : Ag (f. VIII related antigen); — factor VIII RC (ristocelin cofactor)	Hemofilia A Boala von Willebrand
IX	factor Christmas PTC (plasma tromboplastin component)	Hemofilia B (boala Christmas)
X	Factorul Stuart	
XI	PTA (plasma tromboplastin antecedent)	Hemofilia C
XII	Factorul Hageman	
XIII	FSF (fibrin-stabilizing factor)	

Detalii despre procesele chimice ale coagulării sanguine (după Poppa-Enache-Berceanu, Butoianu, Guyton, Popa, Rand, Raby etc.):

— Coagularea se realizează după ce o serie de enzime sau factori ai coagulării au fost activați. Această activare se poate face pe două căi principale: calea extrinsecă (sistemul extrinsec) și calea intrinsecă (sistemul intrinsec). Când coagularea este inițiată de factorul tisular, în prezența factorului VII și a Ca^{++} este activat sistemul extrinsec. Când coagularea este inițiată prin contactul cu o suprafață încărcată negativ, în prezența fosfolipidelor, sînt activați factorii coagulării cuprinși în sistemul intrinsec. Cele două sisteme, extrinsec și intrinsec, converg într-o cale comună. Aceste două sisteme duc la formarea de activator al protrombinei.

— Sistemul extrinsec este evaluat prin testul PT sau TQ (PT — timpul de protrombină Quick, TQ — timpul Quick). Sistemul intrinsec este evaluat prin testul PTT sau PTTK (PTT — timpul de tromboplastină parțială, PTTA sau PTTK — timpul de tromboplastină parțială activat sau PTT kaolin). Fiecare din cele două teste, PT și PTT, cuprinde și calea comună (f. X, V, II, I). După ce activatorul protrombinei s-a format ca rezultat al rupturii vasului sanguin sau ca rezultat al alterării unor substanțe activatoare speciale din sângele însuși, activatorul protrombinei produce transformarea protrombinei în trombină. Trombina, la rîndul ei, determină polimerizarea moleculelor de fibrinogen în fire de fibrină (în 10—15 secunde). Procesul transformării fibrinogenului în fibrină în prezența trombinei este monitorizat prin testul TTr (timpul de trombină). Utilizînd cele trei teste: PT, PTT și TTr, putem localiza deficiența unui factor de coagulare.

Inhibitorii coagulării. Această cascadă complexă a sistemelor de coagulare necesită un control și o modulare. Proteinele principale responsabile de controlul sistemului sînt serine-antiproteinaze, dintre care *antitrombina III* (AT III) este una din cele mai importante. Ea este o α_2 -globulină, care în mod progresiv neutralizează serinproteaze (ca trombina, plasmina și formele activate ale factorilor XII, XI, IX și VII) din cascada coagulării. Heparina intensifică puternic proporția inhibiției unor factori activați ai coagulării de către AT III. Activarea trombinei este limitată de inhibitorul ei endogen major, antitrombina III. Heparina, medicament anticoagulant, crește puternic activitatea antitrombinei III și duce la inhibiția puternică a activității trombinei, rezultînd descreșterea formării de fibrină din fibrinogen.

Inhibitorii endogeni ai coagulării sînt prezenți în plasmă. Cel mai important este antitrombina III, care inactivează trombina și

alte serin-proteinaze în coagulare. Heparina funcționează în legătură cu antitrombina III și accelerează inactivarea trombinei prin antitrombină.

SISTEMUL FIBRINOLITIC (SISTEMUL PLASMINOGEN-PLASMINĂ).

LIZA CHEAGURILOR DE SÎNGE

Sistemul fibrinolitic constă din *plasminogen* și *plasmină* împreună cu activatorii și inhibitorii lor. Fibrinoliza se produce după transformarea plasminogenului în plasmină, o enzimă proteolitică. Dar procesul coagulării și cel al fibrinolizei sînt în echilibru reciproc (fig. 3). Liza cheagurilor de sînge permite, după o perioadă de mai multe zile, curățirea sîngelui extravazat în țesuturi, iar uneori chiar repermeabilizarea unor vase mici periferice, care erau obturate prin mici cheaguri, ceea ce conduce la reinstaurarea circulației.

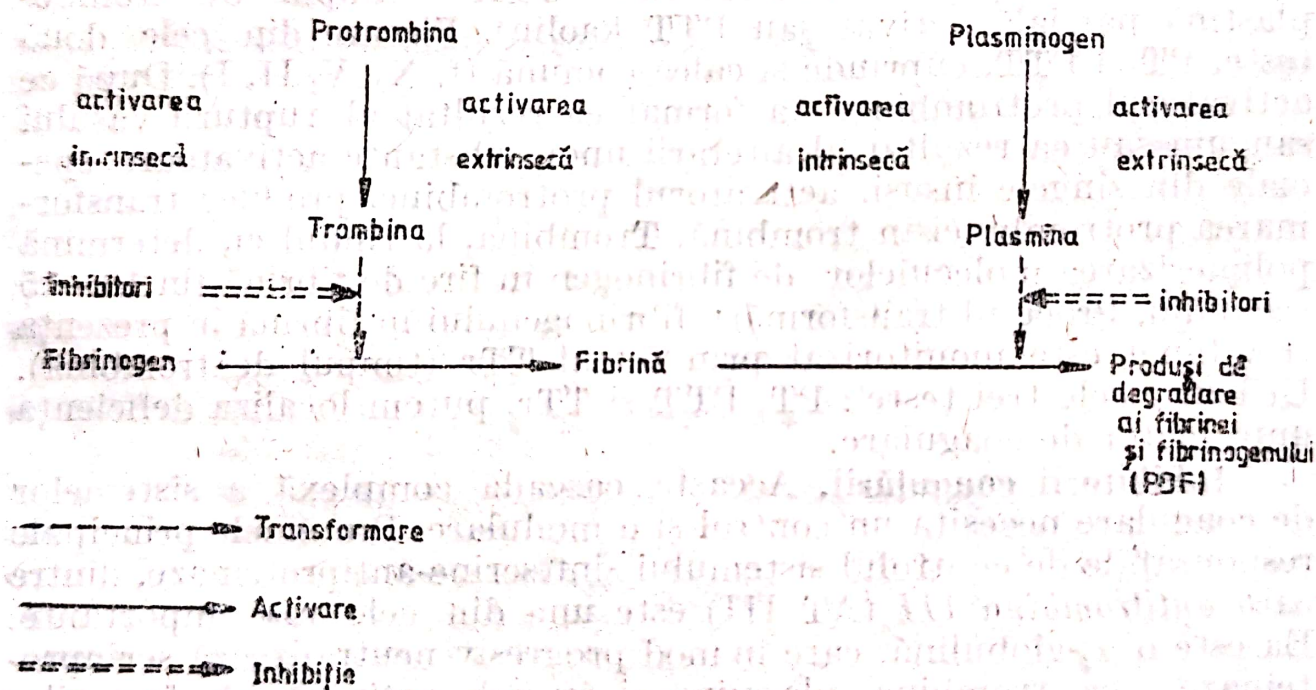


Fig. 3. — Conceptul de balanță hemostatică. Coagularea și fibrinoliza sînt în echilibru reciproc (după Vermynen și Verstraete, 1981).

Plasminogenul, care este o β -globulină plasmatică inactivă, poate fi activat de către activatorii plasminogenului, care se găsesc în celulele endoteliale, în plasmă, în țesuturile organismului, în lapte, în urină (urokinază) și în unele specii de bacterii (streptokinază). Mari cantități de activatori ai plasminogenului se află în peretele uterin și în salpinge. Acești activatori transformă plasmino-

genul în plasmină. Activatorii plasminogenului au, în general, o mare afinitate pentru fibrină și sînt absorbiți la suprafața acesteia. Prezența simultană a proenzimei și a activatorului ei la suprafața fibrinei are drept consecință formarea plasminei pe loc, care, prin proprietatea sa proteolitică, degradează fibrina în fragmente mai mici (produși de degradare ai fibrinei și fibrinogenului — PDF). Plasmina lizează, pe lîngă fibrinogenul și fibrina, și factorii V și VIII.

Inhibitorii plasminogenului și plasminei pot inhiba transformarea plasminogenului în plasmină sau efectul plasminei asupra substratului ei. Există dovezi că ambele activități pot exista în plasmă. Plasmina liberă va fi, în mod normal, inactivată rapid prin antiplasmină. Principalul inhibitor al plasminei este α_2 -antiplasmina, alături de care α_2 -macroglobulina, alantitripsina și AT III sînt, de asemenea, inhibitori. Unii agenți chimici, ca acidul ϵ -aminocaproic, pot inhiba fibrinoliza, prin inhibarea transformării plasminogenului în plasmină.

Degradarea fibrinogenului și a fibrinei de către plasmină. Acțiunea plasminei asupra fibrinei sau fibrinogenului duce la formarea unui grup de fragmente — proteine solubile — numite *produși de degradare sau de sciziune ai fibrinei* (PDF, PSF). Metodele imunologice utilizate obișnuit pentru probarea existenței fragmentelor nu pot distinge dacă produșii de degradare sînt derivați din fibrină sau din fibrinogen. PDF sînt îndepărtați din circulație de către ficat, rinichi și sistemul reticulo-endotelial.

Cantitățile patologice crescute de PDF (cînd are loc procesul patologic de fibrinoliză) împiedică hemostaza prin interferarea cu polimerizarea fibrinei și cu funcția plachetară. PDF alungesc TTr (timpul de trombină) și TR (timpul de reptilază). PDF inhibă funcțiile plachetare.

ORGANIZAREA FIBROASĂ ȘI DISOLUȚIA CHEAGULUI SANGUIN

O dată format, un cheag poate urma două căi diferite :

1. Poate fi invadat de fibroblaste, care ulterior formează țesut conjunctiv prin tot cheagul. Calea obișnuită pentru un cheag care se formează într-o mică spărtură a peretelui vascular este invazia de către fibroblaste, începînd la puține ore după ce cheagul este format și continuînd pînă la completa organizare a acestuia în țesut fibros (în aproximativ 7 — 10 zile).

2. Cînd o mare cantitate de sînge coagulează pentru a forma un mare cheag sanguin, cum ar fi sîngele care s-a scurs în țesuturi, sub-

stanțe speciale din cheagul însuși sint activate și acestea funcționează ca enzime pentru a dizolva cheagul.

NOTIUNEA DE SINDROM HEMORAGIC

Alterarea hemostazei vasculo-sanguine la orice nivel (vascular, trombocitar, plasmatic) provoacă un *sindrom hemoragic*.

BIBLIOGRAFIE

- BENNET B., RATNOFF O. D., *The normal coagulation mechanism*, Med. Clin. North. Am., 1972, 56, 95.
- BUTOIANU E., NICOARĂ ȘT., *Vademecum hematologic*, Edit. Medicală, București, 1973, 320—326.
- GANONG W. F., *Review of Medical Physiology Middle East Edition*, Beirut (Lebanon), 1983 și Lange Medical Publications, Los Altos (California).
- GUYTON A., *Human physiology and mechanisms of disease*, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1982, 66—74.
- HORGER E. *Disorders of hemostasis*, in SCIARRA J. (ed.), *Gynecology and obstetrics*, Harper and Row Publishers, Philadelphia, 1984, III. chap. 17, 1.
- MC. FARLANE R. C., *The theory of blood coagulation*, in BIGGS R. (ed.), *Human blood coagulation, hemostasis and thrombosis*, ed. a II-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1976, 1.
- POPA G., *Cum tratăm sindroamele hemoragice*, Edit. Medicală, București, 1973, 9—24.
- POPPA C., ENACHE F., *Homeostazia hemostazei*, in BERCEANU ȘT. (sub. red.), *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, 181—217.
- RABY C., *Coagulations intravasculaires disséminées et localisées*, Masson et Cie, Paris, 1974, 15—30.
- RAND I. et al., *Hemorrhagic disorders in pregnancy*, in CHERRY S. et al., *Rowinsky and Guttmacher's medical surgical and gynecologic complications of pregnancy*, (3^d ed.), 1985, Williams and Wilkins, Baltimore-London, chap. 21, 241—246.
- TALBERT L., BLATT P., *Disseminated intravascular coagulation in obstetrics*, in Sciarra J. (ed.), *Gynecology and obstetrics*, Harper and Row Publishers, Philadelphia, 1984, III, chap. 18, 1—2.
- VERMYLEN J., VERSTRAETE M., *L'Hémostase*, J. B. Baillière, Paris, 1981, chap. 1, 7—20.

II. MODIFICĂRILE HEMATOLOGICE ÎN CURSUL SARCINII, AL NAȘTERII ȘI AL LEHUZIEI NORMALE. INFLUENȚA SARCINII, A NAȘTERII ȘI A LEHUZIEI NORMALE ASUPRA HEMOSTAZEI SANGUINE

TROMBOCITELE ÎN SARCINA NORMALĂ

Mica descreștere a numărului trombocitelor între al doilea și al treilea trimestru al sarcinii normale a fost atribuită de mulți specialiști unei hemodiluții, dar acestea obișnuit nu scad sub 150 000/ml (Peck și Arias, 1979). Când ele scad sub acest nivel, se consideră că există o trombocitopenie și devine necesară cercetarea cauzei patologice a acesteia. Nu se cunoaște în sarcina normală nici o modificare a funcțiilor plachetare. Între a treia și a cincea zi de lehuzie, numărul trombocitelor crește evident.

FACTORII COAGULĂRII ÎN SARCINA NORMALĂ

În cursul sarcinii normale se constată o creștere a activității majorității factorilor de coagulare, cu excepția factorilor XI și XIII, a căror concentrație scade până la 60—70% și, respectiv, 50% din valorile obișnuite (Vermynlen și Verstraete, 1981). Astfel, fibrinogenul crește din luna a treia până la sfârșitul sarcinii, când poate atinge 6 g/l. Nivelul și activitatea f. VIII prezintă o creștere accentuată, putînd ajunge pînă la dublarea valorii lui inițiale. Astfel, pînă spre sfârșitul sarcinii se constată o creștere paralelă atît a factorului VIII C (factor antihemofilic), cît și a factorului VIII R (factor von Willebrand). Aceste creșteri se observă nu numai la femeile normale, ci și la purtătoarele (transmițătoarele) de hemofilie și la cele cu boala von Willebrand. Astfel, la pacientele cu deficit mijlociu pînă la moderat de f. VIII complex și la cele cu boala von Willebrand, fenomenul menționat poate realiza, în cursul sarcinii, o normalizare a nivelului de factor VIII complex.

În sarcina normală cresc, de asemenea, într-o măsură mai mare, concentrațiile factorilor VII și X, iar într-o măsură mai mică concentrațiile factorilor IX și XII. Concentrația (nivelul) antitrombinei III prezintă o scădere în cursul sarcinii normale.

SISTEMUL FIBRINOLITIC ÎN SARCINA NORMALĂ (după Rand, 1985)

Se pare că, la un număr important de femei sănătoase, concentrația serică a PDF, precum și cea a complexelor solubile fibrină-fibrinogen sînt puțin crescute spre sfîrșitul sarcinii normale.

O creștere mai accentuată a nivelului PDF în timpul sarcinii ridică problema existenței unor alte cauze, cum ar fi complicațiile sarcinii asociate cu CID, preeclampsia, hepatita, izoimunizarea în sistemul Rh etc.

Biezenski (citată de Rand, 1985) constată în cursul sarcinii normale o *descreștere progresivă a fibrinolizei*, această descreștere fiind mai accentuată în ultimul trimestru și în cursul nașterii. Activitatea fibrinolică revine la normal imediat după evacuarea cavității uterine.

Tabelul nr. 2

Valorile normale ale testelor de rutină pentru evaluarea hemostazei sanguine din cursul sarcinii (după Arias, 1984).

Testul	Valoarea normală în cursul sarcinii	Semnificația valorii anormale
1 Fibrinogen (concentrația)	peste 250 mg/100 ml	CIVD, rar boală hepatică
2 Nr. PL.	peste 150 000/mm ³	CIVD, PTI etc
3 TS	sub 10 minute	Dacă PT și PTT sînt normale și nr. PL. este peste 70 000, există un defect în funcția plachetară; sub 70 000 există trombocitopenie
4 PT	peste 75 % din valoarea martorului (11-16 secunde)	CIVD, boală hepatică
5 PTT	sub 40 de secunde	CIVD, boală hepatică, boală von Willebrand, lupus, anticoagulant etc.
6 PDF	sub 12 mg ‰	CIVD, fibrinoliză primară, boală hepatică

În privința hemostazei, după eliminarea placentei, Vermynen și Verstraete (1981) susțin că aceasta se realizează nu numai prin fenomenul esențial al puternicei retracții uterine, ci și prin formarea rapidă în zona de dezinserție placentară a unui important strat de fibrină.

În rezumat, cu cât ne apropiem de momentul nașterii, cu atât crește capacitatea de coagulare sanguină și descrește fibrinoliza. De altfel, este cunoscut că sîngele de gravidă este hipercoagulabil.

Kitay și colab. (1977) arată că, întrucît sarcina este asociată cu o importantă creștere a factorilor I, VII, VIII, IX și X, se ajunge la situația ca sarcina să constituie „o stare hipercoagulabilă” și să predisună la coagulare intravasculară.

Între modificările hematologice care au fost demonstrate în cursul sarcinii se menționează o descreștere în antitrombină și în activitatea fibrinolitică, precum și o scurtare a timpului de coagulare. Așa se explică de ce anumite stări patologice ale sarcinii sînt asociate mai frecvent cu CIVD, în comparație cu stările negravidă.

BIBLIOGRAFIE

- ARIAS FERNANDO, *High-risk pregnancy and delivery*, C.V. Mosby Company, St. Louis, 1984, 363.
- BENSON R. C., *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment*, 4th ed., Middle East Ed., 1983.
- KITAY D. et al., *Coagulation defects*, in DANFORTH D. (ed.), *Obstetrics and Gynecology*, Medical Department Harper-Row-Publishers, Hagerstown, 1977, 672—690.
- MERGER R. et al., *Précis d'obstétrique*, Masson et C^{ie}, Paris, 1974, 53.
- PECK M., ARIAS F., *Hematologic changes associated with pregnancy*, Clin. Obstet. Gynecol., 1979, 22, 785—796.
- PRITCHARD J., MACDONALD P., *Williams Obstetrics*, 16th ed., Appleton-Century-Crofts/New York, 1981, 233—237.
- RAND I. et al., *Hemorrhagic disorders in pregnancy*, in CHERRY S. et al., (eds.), *Rowinsky and Guttmacher's medical surgical and gynecologic complications of pregnancy*, 3rd ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1985, 246—247.
- RENAUD R., *Modifications générales de l'organisme maternel au cours de la grossesse*, in VOKAER R. (sub red.), *Traité d'obstétrique*, Masson, Paris, 1983, chap. 3 (*L'Hémostase*), 263—265.
- VERMYLEN J., VERSTRAETE M., *L'Hémostase*, J. B. Baillière, Paris, 1981, 109—110.

III. PATOLOGIA HEMOSTAZEI VASCULO-SANGUINE. CLASIFICAREA SINDROAMELOR HEMORAGICE ÎN OBSTETRICĂ

INVESTIGAREA CLINICĂ ȘI DE LABORATOR A HEMOSTAZEI SANGUINE

PATOLOGIA HEMOSTAZEI VASCULO-SANGUINE

Noțiunea de *sindrom hemoragic* se referă la hemoragia determinată de alterarea (patologia) hemostazei vasculo-sanguine. Dar această hemostază vasculo-sanguină este condiționată, la rîndul ei, de trei categorii de factori : factorul vascular, factorul trombocitar și factorii plasmatici ai coagulării.

Alterarea uneia din aceste categorii de factori poate provoca patologia hemostazei vasculo-sanguine și deci apariția unui *sindrom hemoragic*.

O hemoragie de cauză locală sau o hemoragie prin hemostază chirurgicală insuficientă sau defectuoasă nu este un *sindrom hemoragic*.

CLASIFICAREA SINDROAMELOR HEMORAGICE ÎN OBSTETRICĂ

Pornind de la considerentul că mecanismul hemostazei vasculo-sanguine cuprinde trei faze : vasculară, plachetară și plasmatică, și ținînd seama de importanța și de frecvența sindroamelor hemoragice în obstetrică, majoritatea autorilor le clasifică pe acestea din urmă în :

- sindroame hemoragice prin deficiențe ale factorilor plasmatici ai coagulării ;
- sindroame hemoragice prin patologie trombocitară ;

— sindroame hemoragice prin fragilitate capilară (vasculară)
Ultimul sindrom are în obstetrică o importanță cu totul minoră, deoarece în majoritatea cazurilor manifestările clinice (cînd ele există) sînt atît de benigne (simple peteșii localizate la față, gît, fața anterioară a toracelui, sufuziuni sanguine subconjunctivale) încît nu necesită nici un tratament (Merger și colab., 1974).

Totuși, sînt și specialiști care consideră că fragilitatea capilară ar juca un rol în etiopatogenia unor sindroame mai grave, cum ar fi hematomul retroplacentar, moartea fetală în cursul travaliului etc.

INVESTIGAREA CLINICĂ

Investigarea clinică constă în anamneza bolnavei suspectate de sindrom hemoragic și în examenul general clinic obiectiv al acesteia.

ANAMNEZA BOLNAVEI SUSPECTATE DE SINDROM HEMORAGIC (hemoragic prin tulburarea hemostazei sanguine)

O pacientă poate fi suspectată de sindrom hemoragic în următoarele situații: 1) cînd un traumatism minor produce hemoragii cutanate și hematoame disproporționat de mari și de extinse; 2) cînd hemoragiile sînt dispersate, de exemplu epistaxis sau hematurie asociată cu echimoze; 3) în caz de sîngerare prelungită la locul de injecție intravenoasă sau intramusculară; 4) cînd este vorba de un epistaxis important, la care se exclud: cauza locală (nu este întotdeauna pe aceeași parte), febra, hipertensiunea, infecția virală; cînd epistaxisul se repetă și necesită transfuzie; 5) în caz de gingivoragii, hematurii, hematemeză sau melenă la care se exclud cauzele locale, precum și în cazul menoragiilor, care pot fi mai sugestive pentru patologia trombocitară; 6) în caz de hemoragii prelungite posttraumatice, și anume după mici leziuni prin înțepare sau tăieturi, după extracții dentare, amigdalectomii, nașteri (în marea majoritate a cazurilor este vorba de cauze locale) și după intervenții chirurgicale; toate aceste hemoragii prelungite mai ales dacă necesită transfuzii (Vermylen, Verstraete, 1981); 7) în caz de hemoragii ale mucoaselor (epistaxis, menoragii, hematemeză, melenă), care sugerează mai ales o patologie plachetară. Menoragia severă poate fi singurul semn de boală la o pacientă cu trombocitopenie sau cu boala von Willebrand. Purpura poate exista și în patologia trombocitară și în coagulopatii. Este important de precizat dacă sindromul hemoragic este congenital sau cîștigat. Hemoragiile prelungite după intervențiile chirurgicale constituie cea mai bună probă pentru susținerea diagnosticului

de sindrom hemoragic, după cum hemoragiile prelungite (din copilărie) și cele ale altor membri de familie pledează în favoarea sindromului hemoragic congenital. Astfel, dacă pacienta a suferit în copilărie intervenții chirurgicale (amigdalectomii, extracții dentare) și nu a prezentat cu aceste ocazii hemoragii prelungite, sindromul hemoragic congenital major poate fi exclus (Vermeylen, Verstraete, 1981). Putem suspecta existența unui sindrom hemoragic câștigat atunci când hemoragiile prelungite nu au existat în antecedente, dar au apărut în urma unor boli ca ciroza hepatică, insuficiența renală cronică, tratamente cu doze mari de penicilină, afecțiuni endocrine sau în urma administrării unor medicamente ca aspirina, heparina etc.

Este de mare importanță interogatoriul amănunțit asupra medicamentelor administrate. În prezent există o serie de medicamente care pot induce trombocitopenia și trombostenia. Dintre acestea din urmă, mai importante sînt *aspirina* și *medicamentele care conțin acidul acetilsalicilic* sau *salicilați* în general. Acestea pot induce o alterare a funcției plachetare (trombostenia), pot provoca anomalii ale probelor de laborator și pot crea astfel confuzii, care necesită investigații suplimentare de laborator pentru clarificare. După Wintrobe și colab. (1981), astfel de medicamente, dacă sînt administrate la paciente cu tulburări preexistente ale hemostazei, pot provoca sîngerări. Aceiași autori atrag atenția asupra *heparinei*, care produce tulburări semnificative ale diferitelor teste de coagulare la un mare număr de paciente spitalizate, la care heparina era administrată fie în scop terapeutic, fie chiar, în doze minime, pentru menținerea permeabilității cateterelor intravenoase (de perfuzie sau de apreciere a presiunii venoase centrale — PVC). Astfel, mai ales timpul de tromboplastină parțială (PTT) poate fi mult prelungit. Anomaliile de laborator ale coagulării provocate de heparină (chiar în doze minime) pot crea confuzii cu coagularea intravasculară diseminată (CIVD), prezența inhibitorilor factorului VIII și alte tulburări de coagulare și pot conduce la investigații suplimentare și repetări care consumă timpul, atît de important în hemoragiile prin tulburări de coagulare. *De multe ori devine necesară neutralizarea heparinei* pentru a clarifica dacă ea este cauza anomaliilor de laborator sau dacă există o altă tulburare fundamentală a coagulării.

EXAMENUL GENERAL CLINIC OBIECTIV AL PACIENTEI SUSPECTATE DE SINDROM HEMORAGIC

Acest examen poate evidenția hipertensiune arterială, ciroză, anemie, nefropatie, semnele unei leucemii, splenomegalie, adenopatii etc.

În tulburările purpurice, peteșile caracteristice sînt de obicei asociate cu mici și multiple echimoze superficiale, care se pot dezvolta fără un traumatism perceptibil, iar sîngerarea din tăieturile și zgîrieturile superficiale este persistentă și adesea profuză (Wintrobe și colab., 1981). Toate acestea sugerează trombocitopenia.

Coagulopatia poate fi sugerată de o hemoragie persistentă cu sînge incoagulabil sau cu cheaguri moi, gelatinoase și rapid lizate, precum și de sîngerarea prelungită la locul puncției venoase, iar sîngele prelevat într-o eprubetă nu coagulează sau T.C. se prelungește peste 10 min, sau cheagul e mic sau e moale, gelatinos sau e lizat în mai puțin de 30 min (Luca, 1989).

INVESTIGAREA DE LABORATOR (TESTE)

Pentru evaluarea profilului prenatal al hemostazei sanguine sînt necesare o serie de teste.

Testele pentru faza vasculară au foarte mică importanță în obstetrică. În mod obișnuit se efectuează :

- teste pentru faza plachetară (Nr. PL., TS);
- teste pentru faza coagulării (PT, PTT, TTr, FI);
- teste pentru fibrinoliza patologică (PDF, TLCE).

ORIENTAREA ÎNȚIALĂ DE LABORATOR

La o pacientă sîngerîndă, informațiile obținute la examenul clinic pot orienta examenele de laborator inițiale. Totuși, pe lîngă analizele ghidate (sugerate) de examenul clinic, se utilizează de rutină un mic grup de probe care sugerează un diagnostic prezumtiv și dirijează studiile ulterioare de laborator. Acest grup minim de analize este reprezentat de testele de orientare inițială — testele „screening-ului primar”, de „selectare primară” (Wintrobe și colab., 1981). Acestea sînt :

1. Numărul plachetelor (Nr. PL.), care ne dirijează, cînd numărul lor este scăzut, spre diagnosticul trombocitopeniilor, cu diagnosticul lor diferențial și cu cel etiologic. Valoarea lor normală este de peste 250 000/mm³ (Horger, 1984), iar valoarea normală în cursul sarcinii este peste 150 000/mm³ (Arias, 1984).

2. Timpul de sîngerare (TS) prelungit, care indică fie trombocitopenii, fie alterări funcționale ale plachetelor : boala von Wille-

brand, trombastenia și trombopatiile ereditare și cîștigate, tulburările vasculare. Valori normale : metoda Duke, 1—4 min ; metoda Ivy, 1—9 min (Wintrobe și colab., 1981) ; metoda Ivy, 1—5 min (Horger, 1984). Valoarea normală în cursul sarcinii este sub 10 min (Arias, 1984).

3. **Timpul de protrombină sau timpul Quick (PT sau TQ)**, care explorează sistemul extrinsec și calea comună a coagulării sanguine. Valori normale în cursul sarcinii peste 75% din valoarea martor (Arias, 1984) ; 11—15 s (Wintrobe și colab., 1981 ; Horger, 1984 ; Arias, 1984).

Cînd PT este prelungit, putem suspecta : deficiență sau inhibitori ai căii extrinsece (factorul VII) și ai căii comune (factorii I, II, V, X) ; prezența unui anticoagulant circulant (heparina, PDF).

4. **Timpul de tromboplastină parțială (PTT) sau timpul de cefalină** care explorează sistemul intrinsec și calea comună a coagulării sanguine, deci toți factorii, cu excepția factorului VII și a trombocitelor.

Valorile normale în cursul sarcinii : 22—37 s sau sub 40 s (Arias, 1984) ; 24—36 s (Horger, 1984.)

PTT standard în afara sarcinii : 68—82 s (Wintrobe și colab., 1981).

5. **Timpul de tromboplastină parțială — kaolin (PTTK) sau activated partial thromboplastin time (APTT) sau timpul de cefalină — kaolin (TCK).**

Valorile normale sînt în funcție de reactivii comerciali utilizați (Fondu, 1985).

Valorile normale în afara sarcinii : 30—50 s (Vermylen și Verstraete, 1981) ; 32—46 s (Wintrobe și colab., 1981). Nu am găsit în literatură valorile normale în cursul sarcinii.

Popa (1973) consideră că o diferență de 8—10 s față de plasma martor (normală) este patologică.

Cînd PTT este prelungit, putem suspecta : deficiență sau existența de inhibitori ai sistemului intrinsec (factorii VIII, IX, XI — hemofiliile) și ai căii comune (factorii I, II, V și X) ; prezența unui anticoagulant circulant (heparina, PDF).

Combinarea acestor patru teste poate fi foarte folositoare (Flessa, 1974).

CORELAREA TESTELOR SCREENING-ULUI PRIMAR

Prin corelarea testelor amintite se poate ajunge la un diagnostic prezumtiv al tulburării de sîngerare și se pot dirija studiile de confirmare a diferitelor cauze. Astfel, pentru studiul tulburărilor plache-

tare se pot face o serie de corelări, menționate în tabelul nr. 3.

Tabelul nr. 3

Corelarea testelor screening-ului primar (după Wintrobe și colab., 1981).

Nr. PL.	TS	PTT	Diagnostic prezumtiv	Diagnostic etiologic posibil
sub 150 000/mm ³	p	n	trombocitopenie	PTI; medicamente, trom- bocitopenii secundare (vezi diagnosticul dife- rențial și cel etiologic), CIVD;
n	p	p (defi- ciență fac- tor VIII)	boala von Willebrand (se cer probe pentru f. VIII)	mai poate fi lupus erite- matos diseminat, inhi- bitor al factorului VIII R: Ag.
n	p	n	alterări ale funcțiilor plachetare	trombastenia congenitală sau cistigată, medica- mente, uremie, dispro- teinemie

Notă: n = normal; p = prelungit.

Pentru studiul coagulopatiilor (tulburărilor coagulării) se pot corela testele PTT și PT, după cum reiese din tabelul nr. 4

Tabelul nr. 4

Corelarea testelor PTT și PT (după Wintrobe și colab., 1981).

PTT	PT	Diagnostic prezumtiv	Cauze posibile — probe pentru confirmare
p	n	Deficiențe ale factorilor din sistemul intrinsec (f. VIII, IX, XI, XII)	— Hemofilia A, B, C — Se cere dozajul specific al f. VIII, IX, care dau valori scăzute
n	p	Deficiență a factorului VII (din calea extrinsecă)	Deficiența f. VII Se cere timpul Stypven (dacă este normal, lipsa f. VII se confirmă. Astfel, se face diagnosticul dife- rențial cu lipsa f. X) Boală hepatică
p	p	Deficiențe ale factorilor din calea comună: f. X, V, II, I sau și din alte căi	— Boli hepatice, CID, fibrino- genoliză, anticoagulanți circulanți (heparina, PDF), deficiențe cre- ditare ale f. I, V, X, II (și disfibri- nogenemiile) — Se cer TTr, dozarea f. I și teste speciale pentru boala hepatică, CID, anticoagulanți

Așa cum s-a arătat, prelungirea PTT și a PT poate indica o deficiență a factorilor din calea comună sau/și din alte căi. Dar deficiențele ereditare de f. V, X, II sînt extrem de rare și pot fi identificate prin testul de simplă corecție și prin testul de generare a tromboplastinei. Hipofibrinogenemia și disfibrinogenemiile ereditare, de asemenea extrem de rare, pot fi identificate prin TTr prelungit și factorul I scăzut. *Cel mai frecvent, aceste deficiențe sînt cîștigate și sînt cauzate de boli hepatice și, mai ales, de hipofibrinogenemii, ca cea din CID și hiperfibrinoliza secundară CID.*

Hipofibrinogenemia poate fi evaluată prin TTr și prin probe pentru factorul I (dozarea fibrinogenului). În sarcină, TTr este cu 5 secunde mai scurt decît martorul normal. TTr normal este 26 ± 4 secunde (Enache și Poppa, 1977). TTr este prelungit cînd valorile fibrinogenului scad sub 1,5 g‰ sau cresc peste 4 g‰.

Dar PT, PTT și TTr pot fi prelungiți și în prezența anticoagulanților circulanți — antitrombine (heparina și PDF). De aceea, este foarte important de a diferenția testele coagulării anormale, determinate de deficiențele factorilor coagulării, de cele cauzate de anticoagulanții circulanți. Dacă este bănuită o deficiență a unui factor de coagulare, amestecînd plasma pacientei cu plasma normală proaspătă, trebuie să se corecteze deficiența și să se normalizeze testul coagulării. Dacă testul nu se normalizează, aceasta sugerează prezența unui anticoagulant circulant.

Sîngele incoagulabil se întîlnește în caz de afibrinogenemie (liză totală de fibrinogen) sau în prezența unei antitrombine, de obicei heparina.

TTr prelungit poate semnifica fie o hipofibrinogenemie, fie prezența de anticoagulant circulant. Pentru precizare, se adaugă la proba de plasmă a pacientei o cantitate egală de plasmă normală proaspătă, care aduce fibrinogen. Dacă TTr se normalizează, înseamnă că în plasma bolnavei nu era fibrinogen și că s-a corectat deficiența prin adaosul de plasmă normală. Dacă TTr rămîne prelungit, înseamnă că în plasma bolnavei există un anticoagulant circulant (obișnuit heparină) sau hiperfibrinogenemie. Într-un astfel de caz, Kondi (1981) recomandă proba cu protamină :

- plasmă de cercetat ... 0,5 ml;
- soluție protamină 1/5 000 ... 1 picătură (care neutralizează heparina).

Dacă TTr se normalizează după adaos de protamină, înseamnă că în plasma bolnavei exista heparină. Cînd TTr rămîne prelungit fie că, este vorba de o hiperfibrinogenemie, fie de un anticoagulant de tip

neheparinic (PDF, antitrombine). Când TTr este prelungit și cauza suspectată este heparina, însă confirmarea clinică este absentă, se poate efectua testul timpului de reptilază (TR). Reptilaza are aproape aceleași proprietăți ca și trombina. Spre deosebire de trombină, reptilaza nu este neutralizată de heparină și, de aceea, o plasmă care dă un TTr prelungit din cauza heparinei, va da un TR normal.

După Raby (1974), reptilaza permite: aprecierea unui deficit în factorul I chiar în prezența heparinei (TR fiind prelungit); diagnosticul diferențial între o prelungire a TTr datorată unui anticoagulant „heparin-like” (TR normal) și acțiunea antitrombinică a PDF (TR prelungit); când TR al plasmei pure este prelungit, iar evaluarea substratului fibrinogen printr-o metodă ponderală sau TTr concentrat ne arată un deficit important al factorului I, atunci este o puternică prezumție în favoarea CID.

În cazurile în care se suspectează că PDF reprezintă cauza prelungirii TTr, PDF trebuie să fie măsurată imunologic. În aceste cazuri, TR va rămâne prelungit.

Celelalte teste pentru confirmarea CID sau a fibrinolizei vor fi prezentate ulterior.

BIBLIOGRAFIE

- ARIAS FERNANDO, *High-risk pregnancy and delivery*, C.V. Mosby Company, St. Louis, 1984, 363.
- AUSTEND E. G. et al., *Laboratory diagnosis of blood coagulation disorders*, în BIGGS R., ZIZZA C. R., (eds.), *Human blood coagulation. Hemostasis and thrombosis*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984, chap. IX, 170—187.
- BERCEANU ȘT., *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, 761—765.
- BUTOIANU E., NICOARĂ ȘT., *Vademecum hematologic*, Edit. Medicală, București, 1973, 326—332.
- ENACHE F., POPPA C., *Exploatarea de laborator a hemostazei și fibrinolizei*, în BERCEANU ȘT. (sub red.), *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, cap. 41, 981—1001.
- FLESSA H. C., *Hemorrhagic disorders and pregnancy*, Clin. Obstet. Gynecol., 1974, 17, 236.
- FONDU P., *Les syndromes de défibrination*, în VOKAER R. (sub red.), *Traité d'obstétrique*, Masson, Paris, 1985, II, chap. 2, 526—537.
- HORGER O. E., *Disorders of hemostasis*, în SCIARRA J. (ed.), *Gynecology and Obstetrics*, Harper and Row Publishers, Philadelphia, III, chap. 17, 1—3.
- KONDI V., *Laboratorul clinic — hematologic*, Edit. Medicală, București, 1981, 382—420.
- MERGER R. et al., *Précis d'obstétrique*, Masson, Paris, 1979.
- POPA G., *Cum tratăm sindroamele hemoragice*, Edit. Medicală, București, 1973, 24—37.
- PRITCHARD J., MACDONALD P., *Williams' Obstetrics*, 16th ed., Appleton—Century—Crofts, New York, 1980, p. 493—495 și 728—730.
- RABY C., *Coagulations intravasculaires disséminées et localisées*, Masson et C^{ie}, Paris, 1974, 148.
- VERMYLEN J., VERSTRAETE M., *L'Hémostase*, J. B. Baillière, Paris, 1981, chap. VII, 27—40.
- WINTROBE M. et al., *Clinical hematology*, Lea and Febiger, Philadelphia, 1981, chap. 45, 1045—1071.



IV. SINDROAME HEMORAGICE PRIN DEFICIENȚE ALE FACTORILOR PLASMATICI AI COAGULĂRII (Coagulopatii plasmatice, anomalii ale factorilor coagulării)

INVESTIGAREA COAGULOPATIILOR PLASMATICE

Aceasta se face prenatal, în laboratoare specializate de hematologie. Dintre coagulopatiile ereditare, care sînt extrem de rare, cea mai frecventă la femei este *boala von Willebrand*. S-a mai menționat că, ori de cîte ori numărul de plachete este normal, iar TS, executat după metoda Ivy, este prelungit peste 10 minute, se suspectează grupul de boli cu funcția trombocitară alterată, și anume trombopatiile congenitale, trombostenia congenitală și boala von Willebrand (în acest ultim caz existînd o tulburare a adezivității plachetare, funcție care are mare importanță în mecanismul hemostazei). Dar boala von Willebrand se caracterizează și prin scăderea agregării plachetare, care poate fi indusă prin ristocetină (capabilă de aglutinare a plachetelor numai în prezența factorului Willebrand), reducerea factorului VIII C (PTT este prelungit) și scăderea factorului VIII R : Ag (care este factorul von Willebrand). Diagnosticul de certitudine se face prin măsurarea indirectă a activității factorului von Willebrand (observarea capacității scăzute a plasmei bolnave de a aglutina plachetele în prezența ristocetinei) sau prin măsurarea directă a factorului von Willebrand (factorul VIII — related antigen) prin metode radioimunologice.

Celelalte coagulopatii pot fi investigate cu ajutorul testelor de triaj (după Wintrobe și colab., 1981 ; Butoianu și Nicoară, 1973) (a se vedea tabelul nr. 4) :

1. Cînd PTT este prelungit și PT normal, fiind posibile deficiențe ale factorilor din sistemul intrinsec (factorii VIII, IX, XI, XII), pentru confirmare se cere determinarea (dozarea) specifică a factorilor VIII, IX și XI, care dă valori scăzute. *Hemofiliile sînt excepțional de rare la femei*; unii autori le neagă complet și consideră că în realitate sînt forme de boală von Willebrand (Kondi, 1981).

2. Dacă PTT este normal, dar PT este prelungit, fiind posibilă o deficiență a factorului VII din calea extrinsecă, excepțional de

rară la femei, se cere pentru confirmare *timpul Stypven*, iar dacă acesta este normal, lipsa factorului VII se confirmă. Dacă timpul Stypven este prelungit, înseamnă că există un deficit al factorului X (nu este menționat printre cauzele hemoragiilor obstetricale). Astfel, se face diagnosticul diferențial între lipsa factorului VII și lipsa factorului X. Se impun, de asemenea, *probele hepatice pentru o posibilă boală hepatică* (mai frecventă printre cauzele sindroamelor hemoragice obstetricale).

3. Dacă și PTT și PT sînt prelungite, fiind posibile deficiențe cîștigate ale factorilor din calea comună sau și din alte căi, pentru confirmare se cer TTr, dozajul cantitativ al factorului I, TR, teste speciale pentru anticoagulanți (eventual heparină), pentru boala hepatică, CID, fibrinoliza patologică etc., ultimele trei fiind mai frecvente printre cauzele sindroamelor hemoragice obstetricale.

CLASIFICAREA COAGULOPATIILOR PLASMATICE (A ANOMALIILOR FACTORILOR COAGULĂRII)

I. COAGULOPATII PLASMATICE CÎȘTIGATE

Aceste coagulopatii, mai frecvente, sînt :

1. A. Coagularea intravasculară diseminată (CIVD sau CID).

Frecvență : 2/1000. Cazurile nu pot fi diagnosticate la consultațiile prenatale, întrucît apar în urgențe. Unele forme pot fi prevăzute, fiind sugerate de circumstanța patologică obstetricală în care pot apărea, putîndu-se deci lua măsuri preventive.

Stările patologice obstetricale care pot cauza CIVD și în care se poate manifesta aceasta sînt „boli de bază”, primare, și anume :

- *abruptio placentae* ;
- retenția prelungită de făt mort (CIVD este previzibilă) ;
- embolia amniotică ;
- șocul hemoragic prelungit din marile hemoragii obstetricale (previzibil) ;
- avortul septic (previzibil) ;
- corioamniotita (previzibilă) ;
- inducerea avortului prin soluția salină hipertona sau prostaglandină (previzibilă) ;
- eclampsia — preeclampsia (previzibilă) ;
- șocul prelungit de orice origine : hemoragic, septic, transfuzional ;

- mola hidatiformă (previzibilă);
- boala hepatică (previzibilă) etc.

B. Fibrinoliza secundară CIVD.

2. Bolile parenchimului hepatic, care pot fi depistate la consultația prenatală.

3 Hemoragiile provocate prin tratament anticoagulant.

4. Sindromul fibrinolitic primar, care este extrem de rar.

5. Anticoagulanții circulanți.

II. COAGULOPATII PLASMATICE EREDITARE

Deși extrem de rare, coagulopatiile plasmatice ereditare pot fi depistate la consultațiile prenatale :

1. Boala von Willebrand, cu frecvența 1/100 000.
2. Hemofiliile, întâlnite excepțional de rar : a) hemofilia A ; b) hemofilia B (boala Christmas).
3. Alte coagulopatii (excepțional de rare).

[SINDROAME HEMORAGICE PRIN DEFICIENȚE CÂȘTIGATE ALE FACTORILOR PLASMATICI AI COAGULĂRII

A. COAGUIAREA INTRAVASCULARĂ DISIMINATĂ

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CIVD) poate fi definit ca un proces intravascular de coagulare accelerată, în care există în circulația sanguină un exces de molecule libere de trombină (și de factor X activat), care provoacă activarea și consumarea parțială sau chiar totală a factorilor I (fibrinogen), II (protrombină), V (proaccelerină) și VIII, toți fiind factori substrat, precum și consumarea parțială a trombocitelor. De asemenea, produce depozite de fibrină în microcirculație, determinând ischemia unor organe, și activează fibrinoliza. Prin toate aceste procese, sindromul de CIVD alterează hemostaza sanguină și favorizează apariția hemoragiei.

Pentru definirea acestui sindrom se folosește o bogată terminologie : sindrom de coagulare intravasculară difuză, sindrom de coagulare intravasculară diseminată, sindrom de defibrinare, coagulopatie de consum sau coagulare intravasculară cu fibrinoliză.

În cadrul CIVD și al fibrinolizei patologice (fie obișnuit fibrinoliza secundară CIVD — FS, fie extrem de rar fibrinoliza primară — FP), deși sînt deficienți mai mulți factori de coagulare, totuși hipo- sau afibrinogenemia produce cele mai importante tulburări

ale coagulării. Din acest motiv, unii autori (cei din școala franceză) prezintă hemoragiile din CIVD și fibrinoliza patologică ca „sindroame hemoragice prin afibrinogenemie cîștigată” (Merger și colab., 1979) sau „sindroame de defibrinare” (Zorn, 1972 ; Tourris și colab., 1979 ; Fondu, 1985).

CIVD nu este o boală primară, ci un sindrom ce survine în mod secundar în evoluția unei alte afecțiuni primare și se prezintă ca o reacție fiziopatologică dinamică, secundară bolii primare.

Dintre sindroamele hemoragice obstetricale, cel mai frecvent și cel mai important este CIVD (Arias, 1984).

Etiologie

Afecțiunile care pot determina CIVD („boli de bază”, primare) sînt :

1. Complicații obstetricale : a) hematomul retroplacentar ; b) retenția prelungită de făt mort sau de ou mort ; c) embolia amniotică ; d) șocul hemoragic din marile hemoragii obstetricale : hemoragiile din perioada a III-a și a IV-a a nașterii, *placenta praevia*, *placenta accreta*, ruptura uterină, sarcina abdominală (șoc hemoragic insuficient compensat cantitativ și calitativ) ; e) infecția intrauterină : avortul septic (șoc septic) și corioamniotita (mai ales cu germeni Gram negativi) ; f) avortul indus prin injectare intraamniotică de soluții hipertone sau de prostaglandină ; g) eclampsia și preeclampsia severă ; h) șocurile prelungite de origini diferite (prin hipoxie și hipoperfuzie tisulară) : șoc infecțios, hemoragic, transfuzional, imunologic, anafilactic, traumatic etc. ; i) mola hidatiformă ; j) hemoliza intravasculară, provocată de transfuzia de sînge incompatibil sau de șocul transfuzional ; k) izoimunizarea severă din cadrul incompatibilității sanguine feto-materne.

2. Boli asociate sarcinii : a) boala hepatică severă acută și cronică ; b) infecțiile virale (hepatita etc.), bacteriene (septicemia, forme grave de pielonefrite, mai ales cu germeni Gram-negativi) ; infecția și tromboza prin cateter intravenos ; c) acidoza diabetică ; d) sindroame uremice hemolitice în cursul sarcinii (avort septic) și insuficiența renală *postpartum* prin șoc hemoragic, hipoxie și hipoperfuzie tisulară ; e) reacțiile la medicamente ; f) insuficiența hepato-renală indusă prin tetraciclină ; g) sindroame severe de insuficiență respiratorie (hipoxia) ; h) traumatisme tisulare întinse (chirurgia extensivă în cancerul de col uterin și sarcină) etc.

Fiziopatologie

Deși s-a scris o întreagă literatură asupra acestui subiect, fiziopatologia CIVD a rămas complicată și insuficient de clară. Întrucât dezvoltarea acestui aspect nu ar corespunde scopului lucrării, vom expune în continuare numai cunoștințele elementare, indispensabile înțelegerii diagnosticului și conduitei.

În fiziopatologia CIVD, majoritatea autorilor (Wintrobe și colab., 1981; Fondu, 1985; Kondi, 1981 etc.) disting :

- activarea intravasculară a coagulării; formarea trombinei libere, circulante; factori și mecanisme de apărare;
- consumarea factorilor substrat ai coagulării și a plachetelor;
- formarea fibrinei în microcirculație;
- activarea fibrinolizei; formarea PDF biologice activi;
- alterarea hemostazei sanguine (de către CIVD); posibilitatea apariției hemoragiei.

Activarea intravasculară a coagulării; formarea trombinei libere, circulante; factori și mecanisme de apărare

Mecanismul CIVD poate fi activat pe cale extrinsecă, pe cale intrinsecă și pe ambele căi (Vermeylen și Verstraete, 1981; Fondu, 1985; Talbert, 1984 etc.). Astfel, la pacientele cu hematom retroplacentar, cu injectare intraamniotică de soluție hipertonică, cu retenție prelungită de făt mort, cu embolie amniotică și molă hidatiformă, din țesuturile lezate și necrozate se eliberează tromboplastina tisulară, care în prezența factorului VII activează coagularea pe cale extrinsecă. La pacientele cu infecții severe (avort septic, corioamniotită etc.), alterările celulelor endoteliale permit contactul dintre plasmă și colagenul subendotelial, antrenând activarea factorului XII Hageman și, în continuare, activarea coagulării pe calea intrinsecă. La pacientele cu hemoliză intravasculară (prin transfuzie de sânge incompatibil) și la cele cu anemie hemolitică microangiopatică, lezarea globulelor roșii și a plachetelor pune în libertate fosfolipide, care intervin în activarea coagulării pe ambele căi: intrinsecă și extrinsecă.

Prin toate aceste mecanisme se ajunge la formarea, patologic crescută, de trombină liberă, circulantă, care se conjugă cu anti-trombina III (inhibitorul ei fiziologic major), formând complexe care sînt rapid eliminate din curentul sanguin. Prin acest fenomen scade concentrația plasmatică a antitrombinei III (Fondu, 1985).

Trombina liberă, circulantă are acțiune proteolitică și, în cursul coagulării, consumă factorii (substrat) I, II, V și VIII, ale căror nivele plasmatice scad.

De asemenea, după ce scindează fibrinogenul, polimerizează moleculele de fibrinogen în fire de fibrină, antrenând formarea depozitelor de fibrină la nivelul vaselor de cel mai mic calibru (CIVD).

Prin despicarea fibrinopeptidelor A și B se produc monomeri de fibrină, care formează cu fibrinogenul complexe solubile, numite SFMC. Acestea se pot evidenția prin testele de paracoagulare (testul cu sulfat de protamină și testul cu etanol) sau prin electroforeza pe gel de poliacrilamidă (Fondu, 1985).

Vermlyen și Verstraete (1981) arată că o reacție homeostazică împotriva excesului de activare a coagulării intră în acțiune printr-o serie de *factori și mecanisme de apărare*: a) antitrombina III, inhibitorul fiziologic care inactivează trombina, dar și factorul X activat; b) sistemul reticulo-endotelial, care selectează și elimină factorii de coagulare activați din circulația sanguină; c) activarea fibrinolizei.

Plasmina, formată prin activarea plasminogenului, scindează prin acțiunea sa proteolitică moleculele de fibrinogen și de fibrină, ducând la formarea de PDF, care sînt biologic activi (au efect anti-trombinic, anticoagulant). PDF împiedică polimerizarea fibrinei și inhibă agregarea plachetară.

Aceiași factori de apărare pot modifica intensitatea proceselor de activare (Fondu, 1985). Astfel, scăderea nivelului plasmatic de antitrombină III este un factor agravant al CIVD; blocarea sistemului reticulo-endotelial (ca în bolile hepatice asociate cu sarcina) crește frecvența CIVD; inhibiția fibrinolizei, împiedicînd liza depozitelor de fibrină din microcirculație, agravează CIVD; bolile hepatice, precum și modificările fiziologice ale hemostazei în cursul sarcinii favorizează CIVD.

Consumarea factorilor substrat ai coagulării și a plachetelor

În cursul CIVD se utilizează și se consumă factorii substrat de coagulare, ca factorii I (fibrinogenul), II, V și VIII, precum și trombocitele. Așa se explică: hipo- sau afibrinogenemia, care, dacă este importantă, poate prelungi TTr; scăderea nivelelor plasmatice ale factorilor II, V și VIII (fracțiunea coagulantă), acestea putînd prelungi timpul de protrombină Quick (TQ) și timpul de trombo-plastină parțială activat (APTT); trombocitopenia (Fondu, 1985). Dar și unii factori care, în mod normal, nu sînt consumați pot fi de asemenea deficienți, ca, de exemplu factorii VII, IX și X. Mai pot fi epuizate în urma CIVD și alte proteine, ca antitrombina III, α_2 -antiplasmina (inhibitori fiziologici) și plasminogenul.

Trombocitopenia poate fi explicată prin aderența plachetelor la suprafetele endoteliale denudate sau lezate, precum și prin agregarea intravasculară, cu sechestrarea ulterioară, care poate fi deter-

minată de trombină, endotoxină, complexul antigen-anticorp etc (Wintrobe și colab., 1981). De altfel, în CIVD poate exista și o alterare a funcției plachetelor rămase.

Fondu (1985) arată că, în interpretarea dozajelor, va trebui să se țină seama de valorile normale din cursul sarcinii sau din stările inflamatorii, care sînt crescute pentru fibrinogenemie, și de cele trei proprietăți ale factorului VIII (f. VIII C, VIII R : Ag și VIII RC). Astfel, în cursul sarcinii, unde fibrinogenemia este de 5—6 g‰, o fibrinogenemie de 2 g‰ se interpretează ca scăzută, deși în afara sarcinii această cifră poate fi normală.

Formarea fibrinei în microcirculație

Rezultatul CIVD este formarea și depozitarea fibrinei în microcirculație, realizîndu-se diferite grade de obstrucție vasculară cu hipoperfuzie sanguină tisulară și cu alterări tisulare consecutive (ischemie sau chiar necroză hemoragică). Astfel, sînt mai frecvent interesate organe ca rinichii, pielea, plămîinii, ficatul și creierul.

În cursul trecerii prin rețeaua de fibrină din microcirculație, eritrocitele pot fi fragmentate și, astfel, se poate produce o anemie hemolitică microangiopatică, în cadrul căreia vom găsi schistocite și microsferocite pe froțiul sanguin periferic (Wintrobe și colab., 1981)

Activarea fibrinolizei. Formarea PDF biologic activi

Fibrinoliza este un proces homeostazic de apărare împotriva CIVD, care, printr-o acțiune proteolitică, lizează depozitele de fibrină din microcirculație, permițînd perfuzia sanguină tisulară și combătînd astfel ischemia organelor interesate.

Fibrinoliza este realizată de către plasmină, care se formează prin activarea plasminogenului. Activatori ai plasminogenului pot proveni din endoteliul vascular al microcirculației (prin anoxia și lezarea acestui endoteliu), din peretele uterin și ou, din plachete etc. Dar și factorul XII activat și chiar trombina pot activa plasminogenul (Kondi, 1981). Factorul care declanșează activarea coagulării poate activa simultan și fibrinoliza (Fondu, 1985). Un alt mecanism al activării fibrinolizei poate fi scăderea concentrației inhibitorilor fiziologici ai fibrinolizei, și anume α_2 -antiplasmina,

Fibrinoliza trebuie diferențiată de procesul de fibrinogenoliză, în care mai ales fibrinogenul, dar și alți factori de coagulare, ca factorii V și VIII, sînt distruși în circulație prin acțiunea proteolitică a plasminei (Wintrobe și colab., 1981). În acest mod, scăderea nivelor plasmatică ale factorilor I, V și VIII, produsă deja de CIVD, se agravează în urma fibrinogenolizei. Dar plasmina nu are acțiune

asupra plachetelor (nu produce trombocitopenie) și nici asupra protrombinei (f. II), al cărei nivel rămâne normal (Kondi, 1981).

Fibrinogenul, factorii V și VIII sînt scăzuți atît consecutiv activării fibrinolizei, cît și a CIVD, în timp ce *trombocitopenia* și *hipoprotrombinemia* se găsesc numai în CIVD, constituind semne de laborator diferențiale (Kondi, 1981).

Plasmina, prin acțiunea sa proteolitică, scindează moleculele de fibrinogen și de fibrină, ducînd la formarea de PDF, biologic activi.

Prođușii de degradare ai fibrinogenului (PDF), prin acțiunea lor antitrombinică (acțiune anticoagulantă), prin împiedicarea polimerizării fibrinei, prin inhibarea funcțiilor agregării plachetare etc., pot contribui la producerea hemoragiei la multe pacienți cu CIVD. Proprietatea fragmentelor mici de PDF de a inhiba contractilitatea musculaturii netede ar putea fi una din explicațiile frecvenței mari a inerției uterine în hematomul retroplacentar (Wintrobe și colab., 1981).

Activarea fibrinolizei (hiperplasminemia) se poate evidenția prin : timpul de liză al cheagului de euglobuline (testul von Kaulla); timpul de liză al sîngelui diluat (testul Fearnley); testul lizei euglobulinelor pe plăci de fibrinl; determinarea complexului plasmină-antiplasmină (Vermyleen și Verstracte); dozarea în ser sau urină a PDF.

Prelungirea TTr se explică prin hipofibrinogenemie, produsă fie prin procesul de CIVD, fie prin cel de fibrinoliză și prin inhibarea polimerizării fibrinogenului de către fragmentele mici ale PDF.

Alterarea hemostazei sanguine (de către CIVD). Posibilitatea apariției hemoragiei

Talbert și Blatt (1984) menționează, că, în cursul CIVD, cantități patologice crescute de trombină circulă liber, în timp ce nivelele de AT III circulantă sînt adesea foarte scăzute. Această activare a coagulării intravasculare, nestăpinită de inhibitori, cu activarea și a fibrinolizei, produce, în final, epuizarea factorilor substrat de coagulare și a plachetelor, alterează hemostaza sanguină și favorizează apariția hemoragiei dacă arborele vascular nu este intact. Totuși, multe cazuri de CIVD nu se manifestă clinic prin sindroame hemoragice (Fondu, 1985).

Diagnosticul clinic

În obstetrică, CIVD trebuie suspiciionată și investigată ori de cîte ori o pacientă prezintă una din afecțiunile menționate la dia-

gnosticul etiologic (de exemplu hematomul retroplacentar, retenția prelungită de făt mort, embolia amniotică, avortul septic etc.) (a se vedea subcapitolul „CIVD. Defibrinările obstetricale, hipo- sau afibrinogenemia cîștigată” de la cap. IX.).

Simptomatologia clinică, în general, este variabilă și cuprinde :

1) *sîngerarea* (semn major al CIVD), care poate fi *generalizată* și de intensitate diferită; *localizată* la nivelul unui aparat sau sistem (dar mai ales la nivelul uterului) și de intensitate variabilă;

2) *stare de șoc mai accentuată decît ar justifica-o pierderea aparentă de sînge* ;

3) *purpură*, echimoze, peteșii, necroză purpurică;

4) *tromboze sau embolii* (sau amîndouă), cu sau fără hemoragie;

5) *microtromboze*, care pot provoca necroze focale la nivelul unor aparate și sisteme, manifestate clinic prin semne de hipoperfuzie sanguină specific aparatului sau sistemului respectiv. Astfel, la pacientele cu CIVD se găsesc semne de disfuncție ale unui organ principal, cum ar fi semne de insuficiență renală acută, de funcție anormală pulmonară, hepatică și a sistemului nervos central. Simptomatologia clinică de profil obstetrical va fi completată și dezvoltată la subcapitolul „CIVD. Defibrinările obstetricale, hipo- sau afibrinogenemia cîștigată” din cap. IX.

În CIVD acută, manifestările hemoragice pot evolua rapid și pot fi de intensitate mare. Astfel, pot exista echimoze și peteșii generalizate, sîngerare prelungită la locul de puncție a venei sau în jurul acului sau cateterului lăsat intravenos. Singele extras pentru determinarea grupului sau a compatibilității directe, ca și singele care curge din cavitatea uterină, poate fi incoagulabil.

În cazurile în care CIVD apare după o intervenție chirurgicală abdominală, mari cantități de sînge pot fi ascunse în cavitatea peritoneală (sînt semne de hemoperitoneu) sau pot apărea hemoragii importante prin orificiile drenurilor sau în jurul drenurilor. Alteori este foarte greu să apreciem dacă un semn aparține CIVD sau bolii primitive. Sînt importante și simptomele de CIVD cronică, întrucît acestea din urmă poate evolua spre o formă acută.

Sînt rare cazurile cînd manifestările hemoragice locoregionale sînt alarmante (cu sînge fără cheaguri), în care apar și semne hemoragice de generalizare a sindromului, echimoze locale și sîngerare continuă la locul puncției venoase, iar singele prelevat pentru determinarea grupului sanguin nu coagulează. În aceste cazuri extreme există o puternică suspiciune clinică de CIVD, care poate fi confirmată printr-o probă de observare a singelui extras într-un tub de

hemoliză (la patul pacientei). Aceasta poate fi considerată ca o probă clinică.

Singele, în prezența afibrinogenemiei sau a hipofibrinogenemiei accentuate, nu coagulează deloc sau cheagul este foarte mic, sau se dezagregă în câteva minute în fragmente mai mici, greu vizibile cu ochiul liber (Bonnar, 1973; Vermynen și Verstraete, 1981), sau fragmentele cheagului sînt antrenate printre eritrocitele sedimentate (Wintrobe și colab., 1981). Aceleași caractere poate avea și singele care curge din cavitatea uterină. Dar, chiar în aceste cazuri, proba de observare a singelui extras și a cheagului este rareori clară, putînd înșela pe observatorul neexperimentat (Wintrobe și colab., 1981).

Pentru a nu confunda dezagregarea cheagului cu fibrinoliza patologică (fibrinogenoliza), Vermynen și Verstraete (1981) propun proba trecerii singelui cu cheagul fragmentat prin tifon. Dacă rămîn pe tifon cheaguri mici, atunci este CIVD. Dacă nu rămîn cheaguri pe tifon, este vorba de fibrinoliză patologică.

Unii autori insistă asupra vitezei de formare a cheagului (Vokaer, 1968), alții asupra mărimii cheagului constituit sau rămas (Pritchard și MacDonald, 1980). Alții au propus probe cu cinci tuburi (Cornu, 1970) sau cu trei tuburi (Zorn și colab., 1972; Merger și colab., 1979) și cu reactivi, adică probe de laborator, dar expeditiv și la patul pacientei. Toate acestea sînt la limita dintre o probă clinică și una de laborator și vor fi prezentate dezvoltat în subcapitolul „CIVD. Defibrinările obstetricale, hipo- sau afibrinogenemia cîștigată”.

Diagnosticul de laborator

Așa cum am văzut, sînt rare cazurile extreme, în care diagnosticul de CIVD se poate pune pe baza simptomelor clinice și în care confirmarea se poate face printr-o probă simplă, de observare a singelui extras (la patul pacientei). Obișnuit, cînd în cadrul afecțiunii primitive cauzale se suspectează o CIVD, confirmarea diagnosticului necesită o serie de teste de laborator. Întrucît afecțiunea primitivă generatoare de CIVD este, obișnuit, o mare urgență, aceste teste trebuie să fie simple, fidele (fiabile) și de execuție rapidă (Negură, 1983, 1984). Astfel, vom prezenta *probele de laborator utile, care pot fi executate în mai puțin de o oră* (Thomson, 1980; Wintrobe și colab. 1981; Fondu, 1985; Pritchard și MacDonald, 1980; Hibbard, 1983; Talbert și Blatt, 1984; Kitay și colab., 1977; Raby, 1974; Vermynen și Verstraete, 1981; Pernoll, 1987 etc.):

- 1) fibrinogenemia (nivelul plasmatic al fibrinogenului);
- 2) timpul de trombină (TTr);

- 3) timpul de reptilază (TR);
- 4) numărul plachetelor (Nr. PL.);
- 5) timpul de protrombină (TP) sau timpul Quick (TQ);
- 6) timpul de tromboplastină parțială (PTT)
- 7) dozarea factorului V = proaccelerina (f. V);
- 8) evidențierea hipercoagulabilității — (Raby), 1974);
- 9) teste de paracoagulare;
- 10) frotiul sanguin;
- 11) complexe de antitrombină III — trombină (Vermlyen și Verstraete, 1981);
- 12) probe pentru evidențierea unei activități fibrinolitice;
 - a) proba von Kaulla (TLCE);
 - b) dozarea PDF; c) proba cu inhibitor.

Fibrinogenemia

După Arias (1984), valoarea normală în cursul sarcinii este peste 250 mg/100 ml. Pentru diagnosticul de hipo- sau afibrinogenemie, cînd nu este o mare urgență, se poate determina fibrinogenemia după metodele clasice de dozare a fibrinogenului (Berceanu — Enache — Poppa, 1977). Berceanu — Enache — Poppa (1977), Cutcudache (1973), Kondi (1981), Butoianu și Nicoară (1973), Kitay și colab. (1977) etc. propun determinarea timpului de trombină și teste de apreciere rapidă, orientativă, a cantității de fibrinogen; un alt mijloc de apreciere rapidă a fibrinogenului este Fi-testul. Fibrinogenemia poate fi determinată prin tehnici ponderale, fizice (precipitarea prin căldură), chimice, imunologice și enzimatic (TTr).

În urgență se fac probe cu trombină, de exemplu aprecierea rapidă orientativă, a cantității de fibrinogen. Dintre metodele semicantitative menționăm procedeul descris de Kondi (1981) și care constă în comparația dintre două serii de diluții succesive ale plasmei normale (martor) și de diluții succesive ale plasmei de cercetat (în condițiile de adăugire, în fiecare tub de diluție, a două picături de trombină). Cu cît concentrația fibrinogenului este mai scăzută, cu atît plasma de bolnav coagulează la o diluție mai mică.

Cînd există o accentuată hipofibrinogenemie (sub 1,5 g după Cutcudache — sau sub 1 g ‰ — după Butoianu), singele devine incoagulabil și timpul de trombină este prelungit (normal = 25 — 30 s). Dar aceleași efecte pot fi produse de prezența unor anticoagulanți circulanți cu activitate antitrombinică (ca anticoagulanții de tip heparinic și PDF). Necesitatea „testului de diferențiere” între hipofibrinogenemie și anticoagulanți circulanți se explică prin faptul că incoagulabilitatea singelui poate fi determinată fie de

hipo- sau afibrinogenemie, fie mai rar de anticoagulanți circulanți, obișnuit antitrombine (de exemplu, heparina administrată fie în scop terapeutic, fie pentru a păstra permeabilitatea cateterului), fie extrem de rar de deficiența altor factori de coagulare (de exemplu, accelerina).

După Kondi (1981), sângele mai poate fi incoagulabil în fibrinoliza supraacută și prin decalcifiere *in vivo* (în cazuri excepționale) după transfuzii masive de sânge citratat. În ultima situație, adaosul de trombină sau clorură de calciu pe o probă de sânge permite obținerea unui cheag normal.

După Rand și colab. (1985), o tulburare a coagulării poate fi determinată fie de lipsa sau deficiența unui factor de coagulare (de exemplu, factorul I — fibrinogen), fie de un anticoagulant circulant. Devine astfel necesar diagnosticul diferențial dintre aceste două cauze. Dacă plasma normală proaspătă, care conține toți factorii coagulării, amestecată cu plasma anormală a pacientei, corectează deficiența și normalizează testul coagulării, înseamnă că se manifestă lipsa sau deficiența unui factor de coagulare în plasma pacientei. Dacă plasma normală proaspătă nu corectează testul coagulării, înseamnă că în plasma pacientei există un anticoagulant circulant (a se vedea „Anticoagulanți circulanți”).

După Cutcudache (1973), tehnica se execută în trei tuburi de hemoliză: a) martor = 0,2 ml plasmă normală + 0,2 ml soluție de trombină — coagulează în 12—15 secunde; b) 0,2 ml plasmă de cercetat + 0,2 ml soluție de trombină — dau un timp de trombină foarte prelungit (hipofibrinogenemie sau anticoagulant); c) 0,1 ml plasmă de cercetat + 0,1 ml plasmă normală proaspătă + 0,2 ml soluție de trombină.

Dacă plasma normală proaspătă corectează timpul de trombină al plasmei de cercetat, atunci se poate exclude prezența anticoagulantului, ceea ce înseamnă că prelungirea timpului de trombină se explică prin hipofibrinogenemie sau prin lipsa altui factor al coagulării. Dacă plasma normală proaspătă nu este capabilă să corecteze timpul de trombină al plasmei de cercetat, înseamnă că în aceasta din urmă există antitrombine (anticoagulanți circulanți), dar nu se poate exclude hipofibrinogenemia.

Hipofibrinogenemia sau afibrinogenemia este unul din semnele cele mai importante de laborator în CIVD. O concentrație de fibrinogen sub valoarea critică de 150 mg/100 ml (după Arias, sub 250 mg/100 ml) la o pacientă gravidă este anormală și ridică problema existenței probabile a CIVD. Când nivelul fibrinogenului scade sub 100 mg/100 ml sânge, se pot produce sîngerări (Butoianu și Nicoară, 1973).

În *abruptio placentae* pot fi mari fluctuații în concentrația fibrinogenului din cauza consumării lui în cadrul CIVD și a sintetizării rapide la nivelul ficatului. De aceea, este necesar ca probele de laborator să fie repetate la două ore, iar, după Pernoll (1987), chiar la o oră.

Hipofibrinogenemia sau afibrinogenemia poate fi determinată fie de o coagulopatie de consum (CIVD), fie de o hiperfibrinoliză, fie de acțiunea inhibitoare a PDF asupra polimerizării fibrinogenului, fie de o sinteză deficitară hepatică. O dată stabilit diagnosticul de hipofibrinogenemie cîștigată, se pune problema etiopatogeniei acesteia, și anume dacă este o CIVD sau o fibrinoliză acută patologică. Hipofibrinogenemia cîștigată determinată de o boală hepatică este rară în obstetrică, iar hepatopatia este, obișnuit, cunoscută prenatal.

Timpul de trombină (TTr)

Timpul de trombină, simplu și realizat rapid, explorează numai fibrinoformarea (a III-a etapă a coagulării), putînd evidenția, cînd este prelungit, un deficit în fibrinogen, prezența de antitrombine (anticoagulant circulant, heparină, PDF). Cînd TTr este normal și TQ este prelungit, se poate aprecia o anomalie a complexului protrombinic (factorii VII, X, V, II). Testul este mult mai sensibil la heparină decît la hipofibrinogenemie.

Tehnica timpului de trombină. După Berceanu — Enache — Poppa (1977), într-un tub de hemoliză, ținut în baie la 37°C, se pun 0,1 ml apă distilată + 0,1 ml plasmă săracă în trombocite + 0,1 ml soluție de trombină cu o concentrație de 5 u/ml. Se declanșează cronometrul. Valorile normale : 26 ± 4 s. Atît soluția de trombină, cît și diluțiile se păstrează în apă cu gheață pentru a nu fi inactivate.

După Kondi (1981), această tehnică constă în amestecul a 0,1 ml plasmă de cercetat cu 0,1 ml trombină diluată. Trombina se diluează în așa fel încît, împreună cu plasma normală, să dea un timp de trombină de 25 — 30 s.

Timpul de trombină este prelungit cînd : a) fibrinogenemia este sub 1,5 g ‰ : hipo- sau afibrinogenemie cîștigată (sindrom de defibrinare, CIVD, fibrinoliză patologică, ciroză); b) sînt prezenți în sînge heparina sau produși de degradare ai fibrinogenului (PDF) cu activitate antitrombinică; c) există eroare tehnică.

Dacă ambele probe, TTr și TQ, sînt mult prelunșite, atunci se interpretează ca un deficit atît al substraturilor (fibrinogen și protrombină), cît și al cofactorilor complexului protrombinic. Or, este știut că un astfel de deficit asociat se găsește în CIVD.

Timpul de trombină poate fi prelungit nu numai în caz de hipo- sau afibrinogenemie, ci și în caz de existență a anticoagulanților circulanți, mai ales de tip heparină (anticoagulant administrat uneori în scop terapeutic sau pentru menținerea permeabilității cateterului), sau în caz de eroare tehnică (urme de heparină în tuburile de testare). Pentru toate aceste motive se utilizează reptilaza, care nu este influențată de heparină și dă cu fibrinogenul aceeași reacție ca și trombina.

Timpul de reptilază (TR)

Reptilaza coagulează fibrinogenul din plasmă, ca și trombina, cu deosebirea că nu este influențată de heparină, care a fost eventual administrată fie în scop terapeutic, fie pentru a păstra permeabilitatea cateterului, sau se află ca urme în tuburile de testare.

Timpul de reptilază se execută în paralel cu tehnica timpului de trombină atunci când se suspectează prezența de inhibitori antitrombinici de tip heparinic (heparina). Cele două tehnici sînt identice.

Timpul de reptilază, după Raby (1974), este timpul de coagulare a unui amestec (agitat) de 0,25 ml plasmă de cercetat + 0,1 ml reactiv (reptilază liofilizată FTHF 50, reconstituită după o anumită metodă). Se compară timpii obținuți cu cei ai unei probe de plasmă martor normală (TR normal = 20 – 30 s).

Timpul de reptilază după Raby (1974), modificat, este prelungit : a) în cazul unei anomalii a fibrinogenemiei (cea de a III-a etapă a coagulării), și anume scăderea fibrinogenemiei sub 1 g/‰, chiar în prezența heparinei. În prezența heparinei, TTr nu poate evidenția o hipo- sau afibrinogenemie, deoarece este prelungit în ambele situații, în timp ce TR descoperă hipo- sau afibrinogenemia, întrucît reptilaza nu este influențată de heparină și indică fidel atît fibrinogenemia normală (TR normal), cît și hipo- sau afibrinogenemia (TR prelungit); b) în prezența produșilor de degradare ai fibrinogenului (PDF); c) cînd există un deficit minor de substrat (fibrinogen) determinat prin alte metode, iar TR al plasmei pure este prelungit, diagnosticul înclină puternic spre o CIVD ; d) cînd există în sînge un anticoagulant al celui de-al doilea stadiu „heparin-like” și fibrinogenemia este normală, atunci TR este normal, iar TTr este prelungit din cauza prezenței heparinei, și nu din cauza hipofibrinogenemiei. De fapt, TR normal și TTr prelungit evidențiază prezența heparinei în sînge. Cînd există în sînge PDF, TTr și TR sînt prelungiți. Dar TTr și TR pot fi prelungiți și în caz de hipo- sau afibrinogenemie. Devine astfel necesar diagnosticul diferențial între hipofibrinoge-

nemie și prezența anticoagulantului circulant (în cazul nostru PDF); e) în cazul polimerizării anormale a fibrinogenului în prezență de dextran.

Numărul plachetelor (Nr. PL)

Explorarea trombocitelor, atât numeric, cât și morfologic sau calitativ, are o mare importanță în diagnosticul diferențial dintre CIVD (unde există trombopenie) și fibrinoliza primară (unde numărul de trombocite este normal). Butoianu și Nicoară (1973) consideră că, în afara sarcinii, trombocitopenia este cauza cea mai frecventă a unui sindrom hemoragic.

Dacă nu există o urgență, numărarea plachetelor se face după metodele clasice. Aparatele automate de măsurat pot da un rezultat fals crescut. Valorile normale în cursul sarcinii sînt, după Arias (1984), peste 150 000 plachete/mm³. În urgență, se examinează frotiul de sînge colorat cu May—Grünwald—Giemsa (MGG), ceea ce permite aprecierea orientativă a numărului trombocitelor, a modului lor de repartizare (izolate sau grupate) și a aspectului morfologic (normal sau modificat — de exemplu, anizotrombocitoză etc.). Pentru detalii, a se vedea „Trombocitopeniile” (cap. IX).

Timpul de protrombină (PT) sau timpul Quick (TQ)

Timpul de protrombină sau timpul Quick, care nu este un test de coagulabilitate globală, explorează numai ultimele două etape ale coagulării, și anume *trombinoformarea* și *fibrinoformarea*.

Tromboplastinoformarea (etapa I) nu poate fi apreciată prin PT, după cum nu pot fi apreciate nici trombopeniile. Hemofiliile (factorii VIII și IX) și trombopeniile (factorul III plachetar) nu sînt explorate prin PT, care este normal în aceste condiții. PT normal = 13—15 s.

După Arias (1984), valoarea normală în cursul sarcinii este peste 75% din valoarea martor (care trebuie să fie de 11—16 s).

PT poate fi influențat de factorii trombinoformării (complex protrombinic: factorii VII, X, V, II) și, de asemenea, de factorii fibrinoformării (fibrinogen, antitrombine, heparină). Dacă PT este modificat, este vorba foarte probabil de o anomalie a sistemului extrinsec, adică a factorilor complexului protrombinic (vezi fig. 2). O prelungire a PT poate indica un deficit al protrombinei și al co-factorilor săi numai dacă ultima etapă a coagulării (explorată prin TTr) este normală, adică dacă nu există un deficit în fibrinogen și dacă nu există o cantitate importantă de antitrombine (heparină).

În lipsa explorării prin TTr pot exista erori de interpretare, ca, de exemplu, considerarea unei alungiri a PT ca un semn de deficit al complexului protrombinic, când, în realitate, poate fi vorba de o hipofibrinogenemie (cu TTr prelungit).

Prelungirea PT poate fi determinată de o coborîre a concentrației în factorul V. Unii autori (Popa, 1980) îl consideră ca test valoros în CIVD. PT este sensibil în prezența PDF și este prelungit în prezența unei concentrații crescute de heparină.

Cînd PT și PTT sînt prelungiți, atunci este vorba de deficiențe în calea comună (factorii I, II, V, X) și pot exista fie o boală hepatică, fie o CIVD, fie o fibrinoliză, fie anticoagulanți circulanți etc.

Timpul de tromboplastină parțială (PTT)

Prelungirea PTT în CIVD se datorează scăderii concentrației în factorii VIII C, V, II, X și a fibrinogenului, precum și existenței PDF (Vermynen și Verstraete, 1981). Scăderea concentrației în factorul VIII poate fi considerabilă în CIVD (Bonnar, 1978).

După Arias (1984), valoarea normală în cursul sarcinii este sub 40 s pentru PTT. PTT poate fi prelungit în deficiențele factorilor din calea intrinsecă, precum și în prezența unui anticoagulant (de exemplu heparina). PTT este indicat mai ales pentru a urmări efectele heparinei și pentru a investiga deficiențele de factori VIII și IX (Vermynen și Verstraete, 1981).

Dozarea factorului V — proaccelerina (F.V)

Dozarea factorului V permite confirmarea diagnosticului de CIVD (Fondu, 1985). Nivelul său normal este superior sau egal cu 70 %.

Evidențierea hipercoagulabilității (Raby, 1974)

(a hiperactivității tromboplastice, responsabilă de CIVD)

Raby (1974) arată că, în prezența unui sindrom hemoragic obstetrical, este esențial de a putea determina foarte rapid dacă hemoragia este contemporană cu o stare de hipercoagulabilitate reală sau potențială, fără activitate fibrinolitică importantă (perioadele I și II ale CIVD) sau dacă hemoragia este urmarea unei fibrinolize reacționale intense (perioada a III-a a CIVD).

După Raby, într-o CIVD, hipercoagulabilitatea reală este prezentă în perioada inițială și poate trece adeseori neobservată, pentru ca, ulterior, hiperactivitatea tromboplastică, responsabilă de CIVD, să nu mai poată determina o hipercoagulabilitate reală în propria plasmă din cauza consumării substratelor (factorii I și II) și a factorilor V și VIII, instalîndu-se astfel o *hipocoagulabilitate reală* (sîngele nu se coagulează). Hiperactivitatea tromboplastică, exis-

tentă în acest sînge hipocoagulabil sau incoagulabil, poate crește însă coagulabilitatea unei alte plasmă normale, care posedă substrat și activatori, și poate fi evidențiată prin studiul comparativ al timpului de coagulare al unei plasmă normale (martor) și al unui amestec în părți egale dintre plasma normală (izogrup) și cea bolnavă, studiu ce se poate face și cu ajutorul unui trombelastograf. Aceasta este principiul pe care se bazează testele ce evidențiază hipercoagulabilitățile latente (potențiale). Aceste teste, numite „de transfer”, se bazează pe capacitatea plasmăi bolnave de a induce o modificare a coagulabilității normale a unei plasmă martor, fie în sensul unei hipercoagulabilități, fie al unei hipocoagulabilități, și în același timp de a putea exterioriza această modificare. Dintre testele de transfer, Raby (1974) preferă „timpul de recalcificare — fibrinogen” (TRF), tehnica lui Bertrand.

După același autor, TC normal este de aproximativ 7 minute (cu valori între 6,30 min și 8 min). Dacă timpul de coagulare al plasmăi de studiat este egal sau depășește 8 min, atunci se interpretează ca o izo- sau hipocoagulabilitate reală. Dacă timpul de coagulare al plasmăi de studiat este sub 6 min, se consideră că este vorba de o hipercoagulabilitate reală. Cînd timpul de coagulare al amestecului de plasmă este scurtat în raport cu cel al plasmăi martor, în timp ce plasma bolnavei este izo- sau hipocoagulabilă, atunci se interpretează ca o hipercoagulabilitate potențială. Aceasta este cu atît mai intensă cu cît timpul de coagulare al amestecului este mai scurt, cu cît hipocoagulabilitatea reală este mai pronunțată și cu cît lipsa de substrat este mai evidentă (prelungirea TTr și a TQ — Raby, 1974).

Teste de paracoagulare

Se știe că, în caz de CIVD, trombina liberă apare în sîngele circulant, și, acționînd asupra fibrinogenului, formează *monomeri de fibrină*, care, în mod anormal, se combină cu fibrinogenul sau fragmentele X și Y, formînd *complexe solubile* (SFMC). Acestea pot fi detectate prin testele de paracoagulare.

Testul de gelificare cu etanol (alcool) (Breen, Tullis). Alcoolul, de o anumită concentrație și în anumite condiții de pH și temperatură, adăugat la o probă de plasmă ce provine de la o CID, produce un gel în prezența monomerilor de fibrină solubili în plasmă. Această gelificare nu se produce cu PDF. Testul este pozitiv cînd se formează un gel în mai puțin de 1 min. Dacă o gelificare sau un precipitat apare mai tîrziu, se adaugă o picătură de hidroxid de sodiu și se agită ușor. Un precipitat nespecific se va dizolva rapid, în timp ce un gel de

fibrină va persista. Valoarea testului este apreciată diferit de specialiști. Autorii testului, precum Popa (1980) și alții, apreciază că acest test simplu și rapid este pozitiv în CID și permite un diagnostic diferențial cu fibrinolizele primare. Raby (1974) apreciază că testul este puțin sensibil. Fondu (1985) consideră că testul nu este foarte specific și că rezultate pozitive se pot observa în caz de hiperfibrinogenemie.

Testul de precipitare cu sulfat de protamină (Lizinski și Worowski). Monomerii de fibrină rezultați din acțiunea trombinei asupra fibrinogenului formează cu PDF complexe solubile, care sînt precipitate cu sulfatul de protamină. În caz de CID apare o creștere a densității optice, în raport cu plasma normală.

Arias (1984) consideră că precipitarea cu sulfat de protamină (PSP) negativă este un rezultat normal în CID.

Testele de paracoagulare sînt de execuție rapidă (se realizează într-o oră) și sînt considerate de Popa (1980) ca utile în practică. Gelificarea este mai evidentă în prima oră de la recoltare. Popa (1980) menționează că testele sînt pozitive în CID în primele 24 de ore și rămîn pozitive pînă cînd factorul etiologic este înlăturat. Negativarea testelor arată eficacitatea tratamentului etiologic. Testele trebuie să se execute de mai multe ori în 24 de ore. Ele sînt evident pozitive, mai ales în cazurile grave de CID, unde precizarea diagnosticului este extrem de importantă, tratamentul nefondat științific fiind periculos. Complexele solubile pot fi evidențiate și prin electroforeză pe gel de poliacrilamidă.

Frotiul sanguin

Frotiul de sînge periferic poate prezenta uneori *eritrocite fragmentate* (sau celulele Burr, sau schistocite), caracteristice anemiei hemolitice microangiopatie. Eritrocitele fragmentate sugerează existența posibilă a CIVD (Vermylen și Verstraete, 1981).

Complexele de antitrombină III — trombină

Complexele de antitrombină III — trombină sînt neoantigene și pot fi evidențiate printr-un test imunologic simplu cu latex (Vermylen și Verstraete, 1981).

Probe pentru evidențierea unei activități fibrinolitice

Evidențierea unei activități fibrinolitice se poate face prin mai multe probe, dintre care menționăm :

a) **Proba lui Kaulla** (timpul de liză al cheagului euglobulinic — TLCE). După Kondi (1981), pentru o plasmă normală, liza se produce

după 60 min. În caz de fibrinoliză, rezultatele pot fi următoarele : a) liză în mai puțin de 15 min (fibrinoliză supraacută); b) liză în 15—30 min (fibrinoliză acută); c) liză în 30—60 min (fibrinoliză latentă). Situația de incoagulabilitate (nu se poate realiza cheagul euglobulinic) se explică prin afibrinogenemie. În acest caz, Kondi (1981) recomandă adăugarea a 0,2 ml fibrinogen 5 ‰ și a unei picături de trombină pură, după care se urmărește timpul de liză al cheagului euglobulinic.

b) **Dozarea PDF.** Este cunoscut faptul că, în caz de fibrinoliză, plasmina acționează asupra fibrinei și fibrinogenului, dând naștere la produși de degradare ai fibrinei și fibrinogenului (PDF). Proprietatea antigenică a fibrinogenului se păstrează la produșii săi de degradare, care dau reacții de precipitare în prezența imunoserurilor specifice antifibrinogen. Pe aceste caractere antigenice se bazează metodele imunologice. Nu vom menționa metodele imunologice dificile de realizat, ca imunoelectroforeza, inhibiția hemaglutinării, întrucât necesită mult timp și sînt puțin utile în practică.

Tehnica titrării PDF se face practic după următoarele metode :

— Raby (1974) apreciază mai mult *tehnica aglutinării rapide de particule de latex pe lamă* (Thrombo—Wellcotest), fiind simplă, rapidă și suficient de sensibilă.

— Kitay și colab. (1977) preferă *testul aglutinare-latex* (de execuție rapidă, și *testul „staphylococcus-clumping”* (realizat într-o oră).

— Kondi (1981) și Berceanu—Enache—Poppa (1977) prezintă tehnica lui Ferreira de evidențiere a PDF din serul bolnavei cu fibrinoliză prin *reacția de aglutinare cu serul specific antifibrinogen* (rezultat obținut într-o jumătate de oră : *pozitiv*, dacă apare o precipitare netă, și *negativ*, dacă lichidul rămîne limpede).

Producția de PDF fiind discontinuă, titrarea lor trebuie repetată la intervale regulate, neputîndu-se atribui valoare la un singur rezultat negativ.

După Arias (1984), valoarea normală în cursul sarcinii este sub 12 mg ‰. Raby (1974) susține că, la 95 % din subiectele normale, cantitatea serică de PDF este foarte slabă, mai mică decît 5 μg/ml. După Soria J. și Soria C. (1973), cifrele normale sînt între 2 și 15 μg/ml. Trombozele venoase profunde dau nivele cuprinse între 10 și 40 μg/ml. După Fondu (1985), concentrația serică de PDF este în mod normal sub 10 μg/ml. Bréchon și Darbois (1985) arată că în hematomul retroplacentar poate exista o creștere a PDF pînă la 80 mcg/ml în loc de 10 mcg/ml, traducînd o fibrinoliză. Din cărțile de fizică reiese că 1 μg = 1 mcg.

Creșterea cantității de PDF în ser este interpretată de autori în mod diferit. După Vermynen-Verstraete (1981), o creștere a PDF se

constată în cursul ultimelor trei luni de sarcină și în primele trei zile de *postpartum*, în glomerulonefrita acută etc. Dar cantitățile de PDF cresc, mai ales în cursul fibrinolizei secundare CIVD. După Raby (1974), Bonnar (1973) etc., creșterea cantității serice a PDF este semnificativă pentru CIVD. Raby arată că orice creștere importantă a PDF pledează în favoarea unui proces tromboembolic localizat (tromboză venoasă profundă, infarct de miocard) sau diseminat (CID). Bonnar găsește nivelele serice ale PDF, ca și pe cele ale complexelor solubile, substanțial crescute în apoplexia utero-placentară și în retenția de făt mort, unde se știe că este vorba de o CID și nu se constată nici o evidență de activitate fibrinolică patologică. În aceste condiții, creșterea nivelului de PDF poate fi interpretată greșit ca indicând o fibrinoliză patologică (sistemică), deși în realitate este vorba de o fibrinoliză locală secundară procesului de CID și care, de fapt, are un caracter protector.

Popa (1980) consideră că prezența PDF, alături de pozitivitatea testului von Kaulla, este semnificativă pentru fibrinoliza secundară CID (nu este vorba de o fibrinoliză secundară locală, ci de una sistemică, deci patologică). Același autor recomandă ca, în foarte rarele cazuri de fibrinoliză secundară excesivă, cu hemoragii grave și persistente, când el admite tratamentul cu EACA, acesta din urmă să se facă sub controlul zilnic al titrului PDF (este punctul de vedere al unui specialist de boli interne). Wintrobe și colab. (1981), și Biggs și Rizza (1984) nu admit tratamentul cu EACA în fibrinoliza secundară CID. Tourris și colab. (1979) susțin că titrul crescut de PDF, alături de pozitivitatea testului von Kaulla și de numărul normal de trombocite, pledează pentru diagnosticul de fibrinoliză patologică (primară). Kitay și colab. (1977) susțin diagnosticul de fibrinoliză pe nivelul crescut de PDF (evidențiați prin testul aglutinare-latex și *staphylococcus clumping*) și afirmă că, dacă diagnosticul este corect și medicamentele eficace, PDF trebuie să scadă prompt și să dispară în 24 de ore (dispariția PDF fiind astfel un indicator al eficacității tratamentului).

Berceanu și colab. (1977) și Kondi (1981) găsesc de asemenea o creștere semnificativă a titrului PDF în fibrinoliză. Soria și Soria (1973), Cutcudache (1973) etc. consideră că nivelul seric al PDF poate fi foarte crescut în circumstanțe patologice ca CID și fibrinoliză. Astfel, Soria și Soria arată că, în absența fibrinolizei circulante (cu test von Kaulla negativ), creșterea PDF este patognomonică de CID, dovedind o fibrinoliză locală la nivelul microtrombilor. În fibrinoliza reaccională circulantă, sistemică, eventualitate relativ rară, diagnosticul biologic se bazează pe pozitivitatea testului von Kaulla, iar nivelul seric crescut al PDF nu aduce argumente indispensabile la

diagnosticul biologic al fibrinolizei. De altfel, acest titru crescut de PDF nu poate fi interpretat, întrucât este imposibil de a face distincția între PDF proveniți dintr-o liză locală a fibrinei și PDF proveniți dintr-o fibrinoliză circulantă (Soria și Soria, 1973). Pritchard și MacDonald (1980) consideră, de asemenea, că dozarea PDF nu este de mare ajutor în conduita clinică.

Determinarea nivelului PDF are interes redus pentru unii autori din punctul de vedere al fibrinolizei, putând fi însă utilă pentru că, prin scăderea nivelului crescut al PDF consecutiv tratamentului cu aprotinină (trasyolol), se recapătă sensibilitatea uterului la oxitocin și se combate hipotonia uterină. Altfel, uterul nu răspunde la oxitocin (Sher, 1977). Înlocuirea sîngelui pierdut realizează scăderea PDF și astfel se combate hipotonia *postpartum*.

c) *proba cu inhibitor (Kondi)*. Într-un tub se adaugă 1 ml sînge de bolnav, iar în alt tub 1 ml sînge de bolnav peste 0,1 ml inhibitor al fibrinolizei (trasyolol sau iniprol). Tuburile se pun la baie de 37°C și se urmăresc coagularea și liza cheagului. Redizolvarea rapidă a cheagului în tubul lipsit de inhibitor și lipsa de liză în tubul cu inhibitor permit precizarea unei activități fibrinolitice acute.

Probe care nu pot fi realizate într-o oră: a) dozarea factorului VIII C (cu valori normale: 50—200%), care permite confirmarea diagnosticului (Fondu, 1985); b) dozarea PDF prin testul de inhibiție a hemaglutinării, cu rezultat după două ore (Vermylen —Verstraete, 1981) etc.

Discuții asupra probelor de laborator

S-a scris mult asupra variabilității rezultatelor probelor de laborator, asupra fidelității și valorii lor. Rezultatele, fie ele normale sau anormale, pot fi înșelătoare și trebuie recontrolate la intervale de timp pentru a avea siguranța diagnosticului. Evidențierea unei singure anomalii obligă la investigații suplimentare, pentru că poate prevesti o hemoragie dramatică.

Întrucât procesul CIVD este un proces dinamic, datele de laborator se pot schimba și ele, mai repede în CIVD acute și subacute și mai lent în cele cronice. În formele acute de CIVD (*abruptio placentae*, inducerea avortului cu soluții hipertotonice și semne de CID) se recomandă ca procesul coagulării să fie investigat repetat, la două ore cel puțin, determinîndu-se factorul I, PT, PTT, TTr, Nr. PL și PDF (Talbert și Blatt, 1984). În formele lente se pot repeta probele la 8—12 ore (Wintrobe și colab., 1981). Rezultatele trebuie interpretate cu precauție, așa cum s-a mai arătat la „Consumarea factorilor substrat ai coagulării și a plachetelor”. Examenenele de rutină ale sîngelui

pot arăta o anemie (în legătură cu hemoragia), o leucocitoză (în legătură cu infecția) etc.

Trombocitopenia este un semn precoce, constant și patognomonic. La diferite forme de CIVC și la cea din cadrul infecției cu bacterii Gram-pozitive, numărul trombocitelor scade simultan cu nivelul de fibrinogen, în timp ce la CIVD din infecțiile cu bacterii Gram-negative numărul plachetelor coboară înainte de apariția tulburărilor de coagulare. Când prelungirea TS este mai mare în raport cu scăderea numărului de trombocite, ea se datorează alterării funcției plachetare de către PDF (Wintrobe și colab., 1981).

Deficiențe în factorii plasmatici. PT, PTT și TTr sînt prelungiți la majoritatea bolnavelor cu CIVD acută. La începutul procesului de CIVD și în formele cronice, PTT poate fi normal. Factorul I (fibrinogenul), factorii II, V, VIII, AT III și factorul XIII sînt obișnuit scăzuți, cel mai consecvent influențați fiind factorii I, V, VIII și AT III; factorii VII, IX și XI se găsesc în cantități normale.

La multe paciente cu hematom retroplacentar, nivelul protrombinei nu este influențat. La cele cu CIVD determinată de o infecție se constată adesea o hipoprotrombinemie (Wintrobe și colab., 1981). Nivelele factorilor VIII, IX și XI pot prezenta variații.

Wintrobe și colab. (1981) consideră că testele de paracoagulare sînt ușor de realizat, dar nu sînt suficient de fidele. Astfel, testul gelificării cu etanol dă deseori rezultate fals negative în CIVD. Testele de gelificare cu protamină dau frecvent rezultate fals pozitive. Testele de paracoagulare pot fi utile doar ca metode de orientare. Popa (1980) le apreciază ca teste utile. Arias (1984) consideră că precipitarea cu sulfat de protamină negativă este un rezultat normal în CIVD.

Testele pentru fibrinoliză. Wintrobe și colab. (1981) constată că timpul de liză al cheagului de sînge integral și timpul de liză al cheagului euglobulinelor sînt normali la cele mai multe paciente cu CIVD. Aceasta se explică prin faptul că, în condițiile unei cantități foarte mici de fibrinogen, cheagul euglobulinic poate fi prea mic pentru a permite aprecieri de precizie în legătură cu timpul de liză. De asemenea, în condiții de CIVD, dacă plasminogenul este epuizat, chiar dacă sînt nivele crescute de activatori ai plasminogenului, aceștia nu au ce să activeze și timpul de liză al cheagului euglobulinic (proba von Kaulla) poate fi normal sau prelungit. De aceea, Raby (1974) recomandă proba von Kaulla sensibilizată, în care există adaos exogen de fibrinogen și plasminogen. Proba von Kaulla sensibilizată este foarte scurtată (sub o jumătate de oră) în formele acute de CIVD, în faza a III-a de fibrinoliză secundară reacțională.

Trebuie subliniat faptul că majoritatea autorilor (Vermylen și Verstraete, 1981; Wintrobe și colab., 1981; Biggs și Rizza, 1984)

insistă asupra *repetării probelor de laborator* la intervale corespunzătoare evoluției bolii.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial clinic : a se vedea „Stabilirea diagnosticului clinic de sindrom hemoragic în obstetrică” — cap. IX.

Diagnosticul diferențial de laborator (Wintrobe și colab., 1981) se face cu două afecțiuni care au rezultate anormale de laborator și care seamănă cu CIVD. Acestea sînt : 1) *boala hepatică gravă*, care nu este foarte rară, fiind în mod obișnuit cunoscută de pacientă, iar CIVD poate să apară în cadrul bolii hepatice ; 2) *fibrinogenoliza primară* sau „*fibrinoliza patologică*” primară, care este foarte rară, dar care poate fi favorizată de boala hepatică. Ultimul diagnostic diferențial este cu atît mai important cu cît în cadrul CIVD poate să apară hiperfibrinoliza secundară CID, care este relativ frecventă. Acest diagnostic are implicații terapeutice esențiale, întrucît în fibrinoliza acută primară sînt indicate antifibrinoliticele, în timp ce, în hiperfibrinoliza secundară CID, tratamentul cu antifibrinolitice, mai ales cu acidul epsilon-aminocaproic, este contraindicat (Ratnoff, 1969 ; Biggs și Rizza, 1984 ; Wintrobe și colab., 1981 etc.) sau controversat (Biggs și Rizza, 1984 ; Raby, 1974 etc.).

După cum vom vedea în cap. V, din rezultatele probelor de laborator în boala hepatică reiese că, spre deosebire de CIVD : a) nivelele de factor VIII sînt obișnuit crescute sau normale ; b) hipofibrinogenemia rar poate fi determinată de biosinteza deficitară hepatică (cînd există hipofibrinogenemie, ea se datorează fie CIVD, fie fibrinogenolizei ; c) nivelele de factori VII și IX sînt obișnuit scăzute. În boala hepatică, mai ales în ciroză, pot exista manifestări cronice sau intermitente de fibrinoliză cu nivele crescute de PDF, care fac dificil diagnosticul diferențial între boala severă hepatică și fibrinogenoliza primară sau fibrinoliza patologică primară.

În *fibrinogenoliza primară* sau fibrinoliza patologică primară se pot constata, ca și în CIVD : hipofibrinogenemie, prelungiri ale PT, PTT, TTr și nivele scăzute de factori V și VIII, dar, spre deosebire de CIVD, în fibrinoliza patologică primară se constată : a) un număr normal de plachete ; b) PDF foarte crescuți ; c) proba von Kaula sensibilizată (Raby) arată în mod persistent o scurtare accentuată (sub o jumătate de oră) ; d) în mod obișnuit, un nivel normal al protrombinei (Kondi, 1981) și deficiențe ale factorilor stabili VII, IX, X și XI ; e) testul de paracoagulare cu protamină, negativ în fibrinogenoliză (Wintrobe și colab., 1981), fiind pozitiv numai în CIVD.

Principii de tratament

CIVD nu este o boală primară, ci un sindrom ce survine întotdeauna în mod secundar, ca un proces dinamic fiziopatologic în evoluția unei alte afecțiuni primitive, care, de fapt, generează starea de CIVD.

Tratamentul trebuie să fie complex : etiologic, local, substitutiv (terapia de înlocuire) sau general, iar din punct de vedere patogenic să fie adaptat fazei existente din procesul patologic al tulburării de coagulare. Alteori, la factorul inițial determinant al CIVD, de exemplu retenția prelungită de făt mort, se poate adăuga încă un factor determinant, ca infecția, aceasta din urmă necesitând în plus un tratament adecvat. Dramatismul acestor afecțiuni solicită uneori o terapie extrem de urgentă, iar intrarea în acțiune a diferitelor mijloace terapeutice va fi ierarhizată judicios în raport cu particularitățile cazului.

În literatură sînt menționate următoarele tratamente : etiologic, local, substitutiv (terapia de înlocuire), general, patogenic. În aplicarea acestor tratamente nu se poate stabili o schemă rigidă. Uneori se începe cu tratamentul etiologic al bolii de bază, care este întotdeauna *esențial*, întrucît vizează factorul etiologic determinant (declanșant) al tulburărilor de coagulare (de exemplu, evacuarea cavității uterine în cazul apoplexiei utero-placentare, al retenției prelungite de făt mort etc.). Alteori, tratamentul local este primul care intră în acțiune, constituind totodată și tratamentul etiologic al tulburărilor de coagulare, cum ar fi în marile hemoragii obstetricale. Concomitent cu tratamentul etiologic și cu cel local se face tratamentul de înlocuire și cel general, care înlătură factorii etiologici favorizanți, cum sînt hipovolemia, anemia, acidoza, hipoxia, diselectrolitemia, și uneori chiar un factor etiologic determinant, cum este șocul. Uneori, sferele de acțiune ale unora dintre aceste mijloace terapeutice se suprapun total sau parțial și se completează; astfel, tratamentul local poate fi etiologic, cel general poate fi parțial etiologic și parțial substitutiv etc. *Tratamentul etiologic previne adeseori manifestarea tulburărilor de coagulare prin hemoragie importantă*, dar, dacă aceasta din urmă s-a produs, atunci devine imperativă intrarea în acțiune a tratamentului local și a celui de înlocuire.

Zorn și colab. (1972) simplifică conduita și susțin că, în fața unei hemoragii importante obstetricale, trebuie acționat rapid, eficient și fără riscuri. Autorii subliniază că, totuși, în marea majoritate a cazurilor *aceste hemoragii mari obstetricale sînt determinate de o cauză locală* (patologie de contracție și retracție uterină, retenție placentară, rupturi ale tractusului genital — col, vagin etc.), cauză care, bineînțeles, trebuie căutată și tratată. În paralel, pierderile

sanguine trebuie compensate cantitativ și calitativ cu cantități suficiente de sînge proaspăt, de preferință. În caz de defibrinare, cel mai important gest este suprimarea cauzei, care se realizează evacuînd uterul și, eventual, dînd crioprecipitat (fibrinogen), mai ales dacă survine indicația unei intervenții chirurgicale.

Vermyleen și Verstraete (1981) arată că, în marea majoritate a cazurilor, CIVD în sine nu necesită nici un tratament, acesta trebuind să se adreseze cauzei primare care a declanșat CIVD. Această cauză primară (boala de bază) trebuie eliminată cît mai repede. Astfel, tratamentul etiologic va consta în: evacuarea cavității uterine (fie prin nașterea pe cale naturală, fie prin cezariană) în cazul hematomului retroplacentar, al retenției prelungite de făt mort etc.; chiuretajul uterin sau histerectomia cu drenajul cavității peritoneale etc. în cazul avortului septic etc.

În hemoragii importante determinate de CIVD, primul obiectiv terapeutic va fi prevenirea sau tratamentul șocului hemoragic, care poate întreține sau chiar declanșa o CIVD. În acest scop, Vermyleen și Verstraete (1981) recomandă să se transfuzeze, de preferință, sînge proaspăt (sîngele vechi în cantități mari produce trombopenie și deficit în factorii labili V și VIII). De asemenea, ei asociază administrarea rapidă a 1 litru de plasmă proaspătă congelată (decongelată) pentru a substitui deficitul factorilor de coagulare (I, II, V, VIII etc.) și pentru aportul de antitrombină III și antiplasmină. Se va evita dextranul.

Tratamentul etiologic

Etiologia CID în obstetrică este foarte variată. Așa cum s-a mai arătat la etiologie, CID poate apărea într-o serie de complicații obstetricale („boli de bază”). În general, se suprimă cauza defibrinării, cauza declanșatoare a CID, evacuîndu-se uterul cît mai repede, după caz, pe cale înaltă sau joasă (Zorn, 1974).

Rossi și colab. (1986) afirmă că îndepărtarea cauzei CIVD este cea mai importantă terapie, deoarece este practic imposibil de a obține normalizarea defectelor de coagulare fără această eliminare a cauzei de bază.

Bineînțeles că și tratamentul etiologic, tratamentul afecțiunii de bază, va fi variat în raport cu factorul cauzal. Astfel, cum în *abruptio placentae*, în retenția prelungită de făt mort, în eclampsie și preeclampsie și în mola hidatiformă cauza defibrinării se găsește în cavitatea uterină, tratamentul etiologic constă în eliminarea circumstanței etiologice, adică a sarcinii patologice, prin evacuarea

cavității uterine, care, dacă este precoce, constituie *un tratament profilactic al tulburării de coagulare*. În cazul că deja există, tulburarea de coagulare va fi diagnosticată și corectată înainte de evacuarea cavității uterine (fie că aceasta se face pe cale vaginală-naturală sau prin cezariană), realizându-se astfel o profilaxie a agravării hemoragiei prin tulburare de coagulare pentru perioada *intra- și postpartum*. Adesea, acest tratament etiologic este suficient pentru oprirea procesului patologic și pentru revenirea la normal a echilibrului fluido-coagulant. În privința emboliei amniotice, se poate face fie un tratament profilactic prin evitarea perfuziilor ocitocice la multiparele cu membrane rupte (problemă de altfel controversată—Cornu, 1970), fie un tratament curativ al emboliei amniotice. Aici este important și tratamentul patogenie cu heparină.

Marile hemoragii obstetricale trebuie, pe cât posibil, prevenite prin hemostază precoce, tempestivă (promptă), rapidă și competentă și prin realizarea principiului *save blood* („salvați sângele”) al autorilor anglo-americani. Dar dacă, totuși, marea hemoragie obstetricală nu a putut fi evitată, atunci tratamentul ei curativ constă în hemostază rapidă, promptă, în corectarea hipovolemiei sub controlul presiunii venoase centrale (PVC), în tratamentul substitutiv cantitativ și calitativ, în evitarea delabrărilor importante în cadrul intervențiilor chirurgicale efectuate în scop hemostatic. Anemia poate fi efectiv corectată prin transfuzii de sânge sau masă eritocitară (dacă este posibil din primele șase ore de la recoltare).

Șocul, indiferent de etiologie, va fi corectat rapid și complet, evitându-se prelungirea lui și apariția CID cu sindrom hemoragic. Rossi și colab. (1986) afirmă că o corectare imediată a șocului este de importanță vitală deoarece șocul, prin el însuși, la femeia gravidă, stimulează coagularea intravasculară. În cadrul deșocării se vor evita rheomacrodexul și dextranii deoarece pot provoca hipocoagulabilitate și prin aceasta, pot determina apariția unui sindrom hemoragic sau pot accentua pe cel deja existent.

Corectarea hipovolemiei se va face sub controlul PVC. Se vor evita dozele exagerate de corticosteroizi, întrucît pot favoriza trombozele.

În cadrul infecțiilor uterine asociate cu hemoragii prin tulburare de coagulare, se vor face *tratamentul antibiotic corect și eliminarea focarului septic*, după caz, fie prin evacuarea cavității uterine, fie chiar prin histerectomie și drenajul cavității peritoneale.

Avortul terapeutic în trimestrul II prin injectarea intraamniotică de ser clorurat hipertonic este evitat de mulți autori și înlocuit cu alte metode, întrucît este generator de CID. Transfuzia de sânge

incompatibil și izoimunizarea severă vor fi evitate sau tratate imediat și corect.

Tot din tratamentul etiologic face parte și terapia diferitelor stări care întrețin sau favorizează CID, ca starea de șoc, tulburări hemodinamice, hipovolemia, anemia, acidoza, hipoxia, diselectrolitemia etc., toate aceste tratamente realizându-se în cadrul terapiei de înlocuire și a celei generale.

Tratamentul local-obstetrical

Tratamentul local-obstetrical are drept obiectiv realizarea hemostazei locale. Pentru ca o tulburare de coagulare să se poată manifesta printr-o hemoragie, este necesară existența unei soluții de continuitate vasculară (a unei leziuni vasculare). Aceasta este rațiunea pentru care, în cadrul tulburărilor de coagulare, se recomandă evitarea pe cât posibil a leziunilor vasculare (Fondu, 1985). Așa se explică recomandarea specialiștilor (Bonnar, 1978) de a diagnostica și trata corect preoperator orice tulburare de coagulare (de exemplu, înainte de cezariană). Pentru aceste motive, Merger și colab. (1979) și Bonnar (1978) recomandă evitarea pe cât posibil a histerectomiei în cadrul tulburărilor de coagulare, întrucât ar deschide noi și multiple focare hemoragice. Atunci când nu poate fi evitată, trebuind să elimine sursa hemoragiei (dar nu pentru indicația de tulburare de coagulare), Merger și colab. (1979) afirmă că aceasta este dificilă și hazardată. Pentru acești autori, histerectomia de hemostază este admisibilă (dacă nu se poate altfel) în apoplexia uteroplacentară, dar nu pentru afibrinogenemie, ci pentru leziuni uterine ireversibile și metroragie nestăpinită prin mijloace conservatoare. Hemostaza vasculară minuțioasă este necesară.

Zorn (1974) contraindică histerectomia ca mijloc de combatere a tulburării de coagulare (prin excluderea uterului ca focar coagulopatie), recunoscând numai tratamentul medical al sindromului hemoragic. De fapt, hemoragia uterină din *postpartum*, determinată de o tulburare de coagulare, își are sediul la nivelul suprafeței de decolare (dezinserție) placentară. După Zorn (1974), Vokaer (1968) și Bonnar (1978), dacă placentă a fost normal inserată, contracția și retracția uterină (hemostaza miometrială) normală din *postpartum* sînt suficiente pentru a asigura hemostaza după delivrență. Zorn (1974) afirmă că, în aceste condiții, tulburarea de coagulabilitate nu poate cauza o hemoragie uterină, manifestîndu-se clinic doar prin echimoze, sîngerări la locul punctiilor, epistaxis etc. (semne de generalizare). Vokaer (1968) susține că retracția uterină este atît de eficientă, încît o trombocitopenie sau lipsa unuia din factorii coagulării nu determină o hemoragie la acest nivel. Totuși, atît el, cît și Merger

și colab. (1979) și Vermeylen și Verstraete (1981) recunosc hemostazei sanguine un rol minor în completarea hemostazei miometriale de la nivelul suprafeței de dezinserție placentară (o contribuție minoră în asigurarea hemostazei fiziologice după delivrență). Dar dacă există o sursă de hemoragie pe care contracția și retracția uterină normală nu o pot stăpîni (ca în *placenta praevia* sau plăgile operatorii, cele vaginale, cele de epiziotomie), atunci tulburarea de coagulare se poate manifesta prin hemoragii grave (Zorn, 1974).

Recomandarea lui Marger și colab. (1979) de a face tamponament intrauterin cînd celelalte trei cauze locale de hemoragie sînt excluse se explică prin faptul că, astfel, se produce compresiunea vaselor de pe suprafața de decolare placentară. Tamponamentul intrauterin este, în general, contraindicat de autorii anglo-americani și de unii autori români, pe motivul că împiedică hemostaza biologică, realizată prin contracția și retracția uterină, iar pe de altă parte, dacă la nivelul segmentului uterin inferior ar exista o eventuală fisură sau ruptură, aceasta ar putea fi mărită prin tamponament. Cu toate acestea, Marger și colab. (1979) admit tamponamentul intrauterin în hemoragia uterină prin tulburări de coagulare, bineînțeles după ce s-au exclus celelalte cauze de hemoragie. Prin prisma datelor de fiziopatologie a hemostazei uterine de după delivrență, acest tamponament ar trebui făcut după ce corpul uterin s-a retractat bine (meșa să se insinueze în cavitatea uterină restantă după retracție, între pereții uterini retractați, dar să nu îi destindă). Înaintea efectuării tamponamentului intrauterin sînt obligatorii: controlul manual al cavității uterine și controlul endocolului cu valvele, pentru a exclude o eventuală ruptură uterină, care îl contraindică. Hemostaza la nivelul plăgilor operatorii cervicale, vaginale, perineale se realizează prin suturi și ligaturi vasculare (hemostaza vasculară, chirurgicală).

În principiu, tratamentul local are menirea să închidă aceste leziuni vasculare (care permit sîngerarea în cadrul tulburărilor de coagulare) printr-o metodă de hemostază vasculară, fie prin suturi, fie prin ligaturi vasculare, fie prin compresiune pe zonă sîngerîndă. Tot aici trebuie menționată utilizarea substanțelor coagulante și hemostatice, ca bureții de fibrină, pudra de fibrină, trombina uscată sterilă, gelaspon etc.

Bureții de fibrină îmbibați cu soluție de trombină pot fi aplicați pe suprafețe cu hemoragii capilare, realizînd hemostaza locală. Sînt indicați în hemoragiile capilare de suprafață din unele intervenții chirurgicale,

Trombina uscată sterilă este aplicată ca hemostatic local în hemoragii secundare intervențiilor chirurgicale la hemofilici și în

plăgi sîngerînde (în zonele unde nu se poate aplica garoul). Poate fi utilizată ca vehicul al soluției de trombină.

Pudra de fibrină se aplică prin pudrare pe suprafețele cu hemoragii capilare secundare unor intervenții chirurgicale. Se poate amesteca cu soluția de trombină în același scop hemostatic local.

Gelasponul, hemostatic local, se poate asocia cu toate medicamentele aplicate local în intervențiile chirurgicale în scop hemostatic; se poate îmbiba cu soluție de trombină (100 U.I./ml) înainte de aplicare locală, pe suprafețe cu hemoragii capilare.

Dar tratamentul precoce, tempestiv și energic al afecțiunii primitive cauzale este primul, cel mai important și cel mai corect gest terapeutic față de CIVD. Ținînd seama de varietatea afecțiunilor primare obstetricale generatoare de CIVD (*abruptio placentae*, retenția prelungită de făt mort, embolia amniotică, inducerea avortului prin injectarea intraamniotică de soluție salină hipertonică, avortul septic și corioamniotita, eclampsia-preeclampsia etc.), se înțelege că nu poate fi vorba de un tratament unic, ci de tratamente care să corespundă fiecărei etiologii în parte.

În afecțiunile obstetricale generatoare de CIVD, acest tratament esențial, de bază, trebuie, în general, să includă evacuarea cît mai rapidă și cît mai promptă a sarcinii patologice din cavitatea uterină, fie pe cale vaginală (naștere, avort, chiuretaj uterin), fie prin intervenția chirurgicală (cezariană, histerectomie). Se recomandă, de obicei, evitarea pe cît posibil a rupturilor canalului genital și a plăgilor, întrucît ele pot sîngera abundant în prezența tulburărilor de coagulare. Astfel, se preferă nașterea naturală, cu abținerea pe cît posibil de la epiziotomii și cu prevenirea rupturilor. Dacă se impune o intervenție chirurgicală (cezariană, histerectomie), aceasta va fi precedată obligatoriu de corectarea hipovolemiei, a anemiei și a tulburărilor de coagulare. Acest tratament de bază al afecțiunii primare este suficient în formele clinice ușoare și moderate ale CIVD. În formele clinice severe ale CIVD, pe lângă tratamentul de bază al afecțiunii primitive cauzale, mai sînt necesare o serie de măsuri terapeutice adiționale ce se adresează direct CIVD. Astfel, în caz de hemoragie severă devine necesară *terapia de înlocuire cu sînge proaspăt, plasmă proaspătă congelată decongelată, factori de coagulare și plachete*.

Tratamentul de substituție (terapia de înlocuire)

În general, în cadrul CIVD se consumă plachete (trombocitopenie), factorul I (hipofibrinogenemie) și factorii II, V și VIII, ultimii doi fiind labili. În caz de hemoragie se pierd și hematii, pe lângă plachete și toți factorii de coagulare. Adesea se recomandă terapia

de înlocuire cu *sînge proaspăt din primele șase ore de la recoltare*, sînge care conține plachete viabile, cu capacitatea funcțională păstrată și factorii labili V și VIII. Această terapie este corectă și foarte utilă, deoarece sîngele proaspăt, corespunzător ca grup și Rh, poate înlocui cu adevărat sîngele pierdut. Întrucît sîngele proaspăt nu este în mod obișnuit disponibil, deseori se administrează sînge conservat, care conține hematii, plachete neviabile (după 24 de ore de conservare, plachetele devin practic neviabile și cu capacitatea funcțională foarte redusă), dar nu conține factorii labili V și VIII, factorii XI, XII și XIII (care s-au distrus prin conservare).

Rossi și colab. (1986) consideră că administrarea sîngelui conservat este contraindicată, deoarece ea va dilua în continuare acești factori la primitor. De asemenea, sîngele conservat este bogat în microagregate, care vor fi reținute la nivelul plămînului, contribuind astfel la sindromul de insuficiență respiratorie, care complică uneori CIVD în cursul sarcinii.

De aceea, în absența sîngelui proaspăt, Boulanger și Dufour (1985) recomandă, cel mai adesea, *să se asocieze plasma proaspătă congelată decongelată* (care va aduce factorii de coagulare) *cu masă eritrocitară izogrup, izo-Rh, și, eventual, masă trombocitară*. Sîngele trebuie încălzit, iar cantitatea administrată va fi condiționată de parametrii clinici ai pacientei și de PVC. Adesea, transfuzia va fi accelerată cu pompa electrică.

Plasma conservată obișnuit nu conține factorii labili. Nici sîngele conservat, și nici plasma conservată obișnuit nu conțin AT III. Numai sîngele proaspăt și plasma proaspătă, care nu sînt de obicei disponibile, și plasma proaspătă congelată, care este disponibilă, conțin toți factorii de coagulare inclusiv fibrinogenul și factorii labili V și VIII, precum și inhibitorii CIVD și ai fibrinolizei, adică AT III și antiplasma (Mintz și colab., 1979; Vermynen și Verstraete, 1981). AT III este esențială în terapia de înlocuire, deoarece este epuizată de CIVD. Or, este cunoscut că scăderea nivelului de AT III intensifică CIVD (Wintrobe și colab., 1981; Biggs și Rizza, 1984; Vermynen și Verstraete, 1981; Talbert și Blatt, 1984; Fondu, 1985 etc.). De aceea, administrarea de mari cantități de sînge conservat, pe de o parte, duce la trombocitopenie, iar pe de altă parte nu poate corecta tulburarea de coagulare, pentru că nu poate înlocui factorii labili V și VIII, epuizați în CIVD, și nici AT III și antiplasma.

O altă problemă este volumul derivatului sanguin administrat. Astfel, pentru a corecta hipofibrinogenemia, ar trebui să administrăm

un volum mare de sînge sau plasmă, ceea ce ar putea contribui la sindromul de supraîncărcare. Astfel, s-a ajuns la *terapia de înlocuire*. Pentru înlocuirea hematiilor se poate utiliza *sîngele integral conservat* sau *masa eritocitară conservată* (bineînțeles izogrup și izo-Rh). Pentru înlocuirea factorilor de coagulare (inclusiv a celor labili), precum și pentru înlocuirea AT III (epuizate) se poate folosi *plasma proaspătă congelată decongelată*, ceea ce este extrem de important. De altfel, *administrarea plasmei proaspete congelate și a crioprecipitatului poate realiza și tratamentul patogenetic al CID prin antitrombină III și al hiperfibrinolizei secundare CID prin antiplasmină*, adică prin inhibitorii fiziologici.

Tratamentul patogenetic al CIVD are două obiective: a) să combată sau să neutralizeze excesul de trombină circulantă, pentru care hematologii și interniștii au recomandat heparina, care însă este contraindicată în unele hemoragii obstetricale, ca în *abruptio placentae* etc. (Bonnar, 1978; Pritchard și MacDonald, 1980; Hibbard, 1983; Fondu, 1985; Arias, 1984; Pernoll, 1987 etc.); b) să combată sau să neutralizeze excesul de plasmină circulantă, pentru care unii autori au recomandat antifibrinoliticele, care însă sînt contraindicate ca fiind periculoase în fibrinoliza secundară CID, adică în cazurile cele mai frecvente (Ratnoff, 1969; Wintrobe și colab., 1981; Biggs și Rizza, 1984; Arias, 1984; Fondu, 1985; Talbert și Blatt, 1984 etc.). După Considine (1984), plasma proaspătă congelată trebuie să fie compatibilă cu globulele roșii ale primitorului (în sistemul ABO și Rh), deoarece poate conține globule roșii contaminante de la donatori.

Dozele de plasmă proaspătă congelată recomandate sînt inițial de 10—15 ml/kg corp (Fondu, 1985). Vermynen și Verstraete (1981) recomandă să se administreze 1 litru de plasmă proaspătă congelată. Dozele următoare, la 4—6 ore interval (dacă sînt necesare), sînt jumătate din doza inițială. Dacă plasma proaspătă congelată nu este disponibilă, poate fi înlocuită cu crioprecipitat (pentru factorii I și VIII).

Pentru corectarea hipofibrinogenemiei se poate utiliza *crioprecipitatul, care conține mari cantități de fibrinogen* (înlocuiește concentratele de fibrinogen, care transmit hepatita — Bonnar, 1978), precum și *factorii VIII și AT III* (Mintz și colab., 1979; Vermynen și Verstraete, 1981). Dozele recomandate de crioprecipitat sînt de 25 U/kg (dozaj exprimat în unități de factor VIII C — Fondu, 1985). După Considine (1984), *doza uzuală de crioprecipitat este de 4—6 g fibrinogen și se află în 16—24 pungi* (o pungă ar conține circa 200—

—250 mg fibrinogen). Crioprecipitatul este administrat cînd fibrinogenul plasmatic este sub 50 mg/100 ml și *trebuie dat pînă cînd nivelul fibrinogenului, plasmatic atinge cel puțin 150 mg/100 ml*. O pungă (1 U) de crioprecipitat va crește nivelul de fibrinogen cu aproximativ 2—5 mg/100 ml. O unitate de crioprecipitat conține circa 200 mg fibrinogen. 15—20 U crioprecipitat (3—4 g fibrinogen) vor crește concentrația fibrinogenului plasmatic cu circa 75—100 mg/100 ml (Wintrobe și colab., 1981). Crioprecipitatul este indicat mai ales în pregătirea preoperatorie a cazurilor cu retenție prelungită de făt mort. După Considine (1984), crioprecipitatul trebuie să fie compatibil cu globulele roșii ale primitorului (în sistemul ABO), întrucît poate conține globule roșii contaminante de la donatori. Rossi și colab. (1986) consideră că tratamentul cu concentrate de fibrinogen nu este recomandabil, deoarece poate agrava CIVD. Despre concentratele de AT III și valoarea lor sînt necesare confirmări suplimentare (Schipper și colab., 1978).

Pentru corectarea trombocitopeniei se poate utiliza *transfuzia de concentrate plachetare*. Brozovic (1981), Sharp (1977), Fondu (1985) etc. consideră că această terapie poate fi uneori riscantă, întrucît conține frecvent plachete activate, care ar putea intensifica CIVD. Cantitățile de concentrate plachetare recomandate sînt de 2 U plachete la 10 kg (Wintrobe și colab., 1981; Fondu, 1985). *Doza uzuală ar fi de circa 12 U plachete la o bolnavă de circa 60 kg*.

Corectarea tulburării de coagulare în sindromul de CIVD în vederea pregătirii preoperatorii, de exemplu, nu necesită neapărat sînge proaspăt, deoarece este suficientă terapia de înlocuire cu plasmă proaspătă congelată, cu crioprecipitat și cu concentrate plachetare, toate fiind ușor de găsit și mai eficiente. Adăugarea sîngelui (eventual și conservat) sau a masei eritrocitare devine necesară numai în caz de hemoragie.

Wintrobe și colab. (1981) consideră că valoarea terapiei de înlocuire este limitată, întrucît cantitățile mari de PDF constituie, probabil, un factor important în producerea hemoragiei. În general, utilizarea derivatelor de sînge în CIVD trebuie ghidată de severitatea și de durata tulburării de coagulare (Wintrobe și colab., 1981). Fondu (1985) recomandă această terapie de înlocuire (inclusiv sîngele) în hemoragiile severe.

După Considine (1984), transfuzia este indicată cînd sîngele nu mai reușește să-și exercite funcțiile de bază, ca : a) asigurarea unui volum suficient pentru a umple sistemul vascular; b) transportul oxigenului pentru asigurarea necesităților metabolice; c) asigurarea unei coagulabilități normale pentru a menține echilibrul fluido-

-coagulant și hemostaza. Deci transfuzia este indicată în deficiența acestor funcții, respectiv în a) hipovolemie, b) anemie și c) tulburări de coagulare.

Terapia de înlocuire în hipovolemie

Hemoragia obstetricală importantă este o cauză frecventă de hipovolemie. Stabilirea vizuală a pierderilor sanguine duce la o subapreciere a acestora. De aceea, evaluarea pierderilor sanguine și a necesităților de înlocuire a acestora se face pe baza unor parametri, ca: TA, pulsul, debitul urinar, presiunea venoasă centrală (PVC), Hb și Ht, care și ele pot fi înșelătoare. Aceiași parametri sînt utilizați pentru monitorizarea eficienței tratamentului (Pritchard și MacDonald, 1980).

Presiunea sanguină (TA) și pulsul sînt semne vitale, ce pot fi înșelătoare. Hipotensiunea este un semn periculos, care nu poate fi ignorat. O TA normală sau chiar o hipertensiune nu exclud o hipovolemie periculoasă, întrucît pot fi rezultante ale unei hemoragii la o pacientă cu hipertensiune mai mare. Astfel, TA normală poate crea o falsă senzație de securitate, o întârziere în identificarea compromiterii perfuziei sanguine a organelor vitale. Pulsul poate fi și el înșelător, deoarece poate fi accelerat în cazurile în care hemoragia este neglijabilă, după cum poate fi normal sau rărit în prezența hipovolemiei severe (Jansen, 1978).

Testul înclinării („tilt test”). Femeia care a sîngerat apreciabil, însă ale cărei TA și puls în stare de decubit sînt normale poate, cînd este ridicată în poziția șezîndă, să devină hipotensivă sau să dezvolte o tahicardie sau pe amîndouă. Acest așa-zis test al înclinării trebuie să fie interpretat cu precauție. Pentru femeia care este hipotensivă, cînd se află culcată, testul înclinării nu mai este necesar și este potențial periculos. Parturienta care a avut o blocadă simpatică de anestezie de conducție, mai ales spinală, poate deveni hipotensivă cînd este adusă în poziție șezîndă, fără a fi necesară pierderea serioasă de sînge. În final, femeia gravidă hipervolemică poate pierde o mare cantitate de sînge înainte de a manifesta hipotensiunea ortostatică.

Debitul urinar. Femeia care a pierdut sînge este cateterizată vezical pentru a se putea măsura exact cantitatea de urină. În absența unui diuretic puternic (furosemid), debitul urinar reflectă perfuzia sanguină renală și, în cele din urmă, perfuzia sanguină a altor organe vitale.

Presiunea venoasă centrală (PVC), Hb, și Ht pot fi și ele înșelătoare, ca și *starea generală*. De aceea, este necesară coroborarea tuturor datelor furnizate de acești parametri.

După Considine (1984), dacă o femeie de greutate obișnuită, cu Hb și Ht normale, prezintă hemoragie în cantitate de pînă la 20% din volumul sanguin total sau pînă la 1000 ml aproximativ, atunci sîngele poate fi eficient înlocuit cu soluții saline în cantități de două ori mai mari decît volumul de sînge pierdut. La paciențele cu aparatul cardiovascular și cel renal normale nu există pericolul de supraincercare vasculară.

Dacă hemoragia depășește 20% din volumul total sanguin sau este peste 1000 ml, înlocuirea sîngelui pierdut va trebui să fie făcută cu *sîngele integral proaspăt*, dar și *sîngele integral conservat și masa eritocitară* s-au dovedit eficiente (Considine, 1984).

În transfuziile urgente, cînd nu este timp pentru determinarea de grup și Rh, în locul sîngelui OI Rh-, care conține aglutinine α și β , este mai bine să se utilizeze *masă eritocitară OI Rh-* și să se completeze cu soluții saline sau cu preparate de albumină, sau *masă eritocitară resuspendată OI Rh-*. În acest mod se evită, cu ocazia transfuziilor în cantități mari, reacția imunologică dintre aglutininele α și β ale donatorului O și antigenul A sau B al primitorului.

Terapia de înlocuire în anemie

Numărul redus de globule roșii înseamnă reducerea hemoglobinei transportoare de oxigen sau deficiență în funcția de transport a oxigenului.

Indicația de transfuzie în anemie se bazează pe starea generală, examenul clinic, Hb, Ht și numărul globulelor roșii. Dacă transfuzia este indicată pentru anemie, atunci se preferă *masa eritocitară* pentru că ea realizează o mai rapidă corecție a funcției de transport de oxigen, prin aportul unui număr mai mare de globule roșii (cu o mai mare cantitate de hemoglobină) într-un volum redus, deci fără a crește volumul plasmatic. Acest fapt este valabil mai ales la bolnavele cu anemie cronică, care sînt normovolemice.

Terapia de înlocuire în tulburările de coagulare

Pentru a se putea realiza mecanismul normal al coagulării sînt necesare : a) un număr suficient de plachete cu funcția normală ; b) un anumit nivel de activitate biologică a factorilor de coagulare. Deficiențele în aceste componente duc la tulburarea de coagulare.

Factorii pe care un tratament substitutiv trebuie să-i readucă în sîngele bolnavei cu CID și hemoragie importantă sînt : fibrinogenul, protrombina, factorii labili V și VIII și alți factori, trombocitele viabile și globulele roșii. Toți acești factori există în sîngele proaspăt izogrup (recoltat de cîteva ore sau, cel puțin, în aceeași zi

pe material siliconat). Dar fibrinogenul, protrombina sau factorii labili nu se găsesc în cantitate suficientă. De aceea, aportul de sânge proaspăt va fi completat cu : 1) *plasmă proaspătă congelată* pentru factorii I, V, VIII, AT III, antiplasma etc. (Bonnar, 1978); 2) *plasmă proaspătă liofilizată*; 3) *crioprecipitat* pentru corecția hipofibrinogenemiei, a factorilor VIII și AT III.

În caz de trombopenie importantă devine necesară administrarea perfuziei de *masă trombocitară*, care constituie un aport de trombocite viabile. Transfuzia de plachete proaspete și concentrate se recomandă în trombocitopenii, întrucât sângele proaspăt nu conține trombocite viabile suficiente pentru a realiza corecția cu un volum redus. *Transfuzia de plachete este indicată în hemoragia asociată cu trombocitopenie importantă sau cu disfuncție plachetară.*

După Considine (1984), când cauza trombocitopeniei este consumul crescut de plachete, ca în CIVD, atunci transfuzia de plachete este adesea inefficientă sau chiar contraindicată.

În tulburările de coagulare ale CID, cu hemoragie importantă compensată prin transfuzii masive cu sânge conservat, se produce o golire de trombocite viabile, de factorii V și VIII, care se adaugă la cea existentă în cadrul tulburării de coagulare (CID sau fibrinoliză patologică). Așadar, după transfuziile masive se întâlnesc obișnuit tulburări ale coagulării, datorită deteriorării rapide a factorilor V, VIII și a plachetelor în sângele conservat. Pentru a contracara efectele golirii de factorii V și VIII, 2 U de plasmă proaspătă congelată trebuie să fie date după transfuzia primelor 8—10 U de sânge conservat (o unitate = 500 ml plasmă proaspătă congelată pentru fiecare 4 U — 2000 ml sânge conservat perfuzat). Tulburările coagulării datorate golirii de plachete sînt mai puțin obișnuite. Înlocuirea cu concentrate de plachete trebuie să fie bazată pe numărarea plachetelor.

În obstetrică, cele mai importante trombocitopenii acute sînt cel mai adesea întîlnite în sindroamele de CID și în transfuziile sanguine masive. În aceste condiții, când *apare o hemoragie importantă, neexplicabilă altfel, corelată cu un număr de plachete sub 70 000/mm³, există o indicație de administrare a masei trombocitare (concentrate plachetare) sau a unei alte surse de trombocite viabile, funcționale, ca sângele proaspăt.* După Considine (1984), este de preferat compatibilitatea concentratului de plachete cu globulele roșii ale primitorului în sistemul ABO și Rh, datorită globulelor roșii contaminante ale donatorului, însă ea nu este esențială pentru acțiunea hemostatică imediată. Transfuzia unui preparat de plachete de la un donator Rh pozitiv poate provoca sensibi-

lizare la o femeie cu Rh negativ ; de aceea, este util să se cunoască grupul ABO și Rh-ul donatorului din sângele căruia s-au preparat plachetele. Antigenele Rh nu sînt pe plachete, dar ele pot fi prezente în globulele roșii contaminante ale donatorilor (Considine, 1984). Dacă însă o asemenea transfuzie s-a efectuat la o primitoare care mai poate fi gravidă, atunci imunoglobulina anti-Rh trebuie să fie administrată prompt și în cantități suficiente pentru a preveni sensibilizarea.

Înlocuirea fluidelor în caz de hemoragie

După Pritchard și MacDonald (1980), tratamentul unei hemoragii severe cere o promptă și adecvată reumplere a compartimentului vascular. Pentru aceasta sînt necesare două acțiuni :

a) Soluția Ringer lactat și sângele integral să fie date în cantități și în proporții astfel încît : 1) debitul urinar să atingă cel puțin 30 ml/oră și, ideal, 60 ml/oră sau 1 ml/min ; 2) hematocritul să fie menținut la 30% sau puțin mai mult (Czer și Shoemaker, 1978).

b) Dacă terapia viguroasă inițială cu fluide apoase și sânge integral nu restaurează debitul urinar, atunci se monitorizează PVC pentru a se putea administra mai multe lichide.

În aceste situații nu trebuie administrați agenți diuretici puternici, ca furosemidul, pentru că falsifică relația dintre debitul urinar și perfuzia sanguină a organelor importante. Hence (citată de Pritchard și MacDonald, 1980), în circumstanțele în care pot exista tulburări de coagulare, preferă introducerea cateterului pentru PVC nu în vena subclaviară, ci într-o venă din fosa antecubitală pentru ca sîngerarea să poată fi controlată prin presiune și astfel să se evite un hematom extensiv periculos.

Complicațiile terapiei de înlocuire

Cea mai importantă complicație este *supraîncărcarea circulatorie*, care se evită calculînd cantitatea de lichid (vehiculant) ce va fi administrată și monitorizînd PVC. Supraîncărcarea circulatorie este o complicație a tratamentului cu plasmă integrală, mai ales cînd sînt transfuzate rapid volume mari. Transfuzia de 10 ml/kg, administrată într-o perioadă de 60 min, este obișnuit bine tolerată, dacă nu este o cardiopatie. Dacă însă este necesar să administrăm rapid volume mari de plasmă, atunci este util să se injecteze intravenos 40 mg furosemid în cursul transfuziei (Biggs și Rizza, 1984) ;

Produse disponibile pentru înlocuirea sîngelui pierdut

În caz de *hipovolemie*, aceste produse cuprind : *soluțiile cristaloide* (glucoza, serul fiziologic, soluția Ringer lactat etc.); *soluțiile coloide* (plasma sub diferitele ei forme, fracțiunile proteice ale plasmei, diferite produse de aminoacizi, albumină umană, marisang — soluție sterilă de gelatină modificată, dextranii 70 și 40); *sîngele integral*; *masa eritocitară*.

În caz de *anemie*, cînd este deficitară funcția sîngelui de transport al oxigenului, produsele disponibile sînt *masa eritocitară* și *sîngele integral*.

În cazul *defectelor de coagulare*, produsele disponibile de înlocuire sînt *sîngele proaspăt nativ*, *plasma proaspătă congelată*, *crioprecipitatul*, *transfuzia de concentrate plachetare* („plasmă trombocitară”, „concentrat de trombocite” sau masă trombocitară).

Prezentăm în cele ce urmează unele produse disponibile pentru terapia de înlocuire :

— *Sîngele proaspăt nativ*, compatibil ca grup și Rh, este foarte rar disponibil. Bonnar (1973) observă că în țările slab dezvoltate, unde lipsesc băncile de sînge conservat, terapia de înlocuire în hemoragiile obstetrice se face prin transfuzia directă de sînge nativ (proaspăt) de la donator la pacient, respectîndu-se compatibilitatea de grup și Rh. În aceste condiții, mortalitatea maternă prin hemoragii obstetrice determinate de tulburări de coagulare este semnificativ mai mică decît în țările dezvoltate, unde se utilizează mai ales sînge conservat. Întrucît sîngele nativ din cursul gestației este hipercoagulabil, se preferă transfuzia directă de la o gravidă în lunile V—VI sau, în lipsa acesteia, sînge nativ de la o gravidă oarecare sau, în ultimă instanță, sînge nativ de la o persoană tînă și sănătoasă (Menyász, 1973). Transfuzia directă se poate efectua fie cu aparate speciale cu triplu sau dublu circuit (aparat Tzank, aparat Marin Popescu etc.), fie cu seringi ce se spală înainte de fiecare încărcare cu o soluție de citrat de sodiu sau de heparină pentru a împiedica coagularea sîngelui în seringă (Menyász, 1973).

În cadrul terapiei de înlocuire din cursul hemoragiilor obstetrice prin tulburări de coagulare, sîngele nativ proaspăt este cel mai eficient și prezintă cel mai mare beneficiu terapeutic, dar în mod obișnuit el nu este disponibil. În lipsa lui se preferă sîngele cît mai proaspăt posibil din primele șase ore de la recoltare.

— *Sîngele integral conservat* (o unitate = 500 ml) prin amestec cu un anticoagulant (soluție de citrat-fosfat-dextroză) conține globule roșii, plachete cu viabilitate și funcționalitate scăzută (12% la 24 de ore), granulocite (cu funcționalitate scăzută după 48 de ore) sau

producții lor de degradare. Nu conține factorii labili de coagulare (factorul VIII se reduce la 33% într-o zi de conservare, iar factorul V la 50% în 12 zile). Un flacon de 250 ml conține 500—600 mg fibrinogen. Înlocuitor de masă sanguină pierdută, este indicat în hemoragiile obstetricale importante, în stările de șoc cu hipovolemie, în anemiile grave etc. Riscurile transfuziei sînt accidente de incompatibilitate de grup sanguin sau Rh, transmiterea hepatitei virale, intoxicația cu citrat în transfuziile masive. Este valabil 21 de zile de la data preparării.

— *Masa eritocitară* conține o cantitate mare de globule roșii într-un volum redus. Este indicată în anemiile grave și în cele cronice, mai ales la bolnave cardiace, unde există riscul de supraîncărcare circulatorie. Este valabilă trei zile de la data preparării.

— *Plasma integrală proaspătă* conține toți factorii coagulării. Se prepară la cerere. Se respectă compatibilitatea în sistemul ABO și Rh. Conținutul plasmei în fibrinogen fiind de 400 mg/100 ml, se va evita hiperfibrinogenemia prin dozări repetate.

— *Plasma proaspătă congelată, fresh frozen plasma (FFP)*, denumire dată de autorii anglo-americani, conține, pe lângă toți factorii de coagulare, AT III și antiplasmina (Mintz și colab., 1979; Vermynen și Versiraete, 1981). Nu conține plachete. Prin congelare la -20°C sau la -30°C se conservă toți factorii coagulării, inclusiv factorii labili V și VIII. După o lună de conservare pierde 50% din factorii labili. Se utilizează imediat după decongelare. Considine (1984) recomandă utilizarea ei: 1) ca terapie de început în coagulopatii, pînă cînd este identificată lipsa factorului specific; 2) în deficiențele mai multor factori de coagulare, ca în boala hepatică sau CIVD; 3) în tulburări de coagulare, datorită deficiențelor de factori multipli sau necunoscuți; 4) profilactic, în transfuziile masive. În administrarea ei se va respecta compatibilitatea în sistemul ABO și Rh. După același autor, doza inițială variază de la 5 la 20 ml/kg. Dozele următoare, la 4—6 ore interval (dacă sînt necesare), sînt jumătate din doza inițială. Poate fi stocată șase luni. Nu are risc de hepatită.

— *Plasma uscată* este o substanță spongioasă, albă-gălbuie, care se păstrează în flacoane de 500 de ml, unde, la nevoie, se introduce apă bidistilată sterilă în cantitate de 150 de ml. Se obține prin liofilizare, metodă prin care se pot conserva și factorii labili V și VIII. Cantitatea de factor I (fibrinogen) este în jur de 350 mg/100 ml. Se utilizează în perfuzie intravenoasă în primele două ore după dizolvare. Plasma uscată se poate păstra la temperatura camerei, la loc uscat și întunecos timp de mai mulți ani. După unii specialiști, ea s-ar putea administra fără a se ține seama de grupul sanguin și de Rh.

— *Crioc concentratul de globulină antihemofilică A congelat* se prezintă într-un flacon de 500 ml, ca un bloc congelat de culoare gălbuie reprezentând 150 ml plasmă, în care este dizolvată globulina antihemofilică A. Produsul conține factorul VIII și fibrinogen și poate fi utilizat în hipofibrinogenemia din CIVD sau din fibrinoliza acută patologică, în boala von Willebrand și, în mod cu totul excepțional, la bolnavele cu hemofilie tip A. Prepararea respectă compatibilitatea în sistemul ABO. La nevoie, flaconul se decongelează la termostat sau la baie de 37°C și se administrează imediat intravenos, lent, într-un sistem cu filtru, care să rețină eventualele microcheaguri de fibrină. Periodic se fac dozări ale fibrinogenului pentru a se evita hiperfibrinogenemia. Flacoanele se păstrează la congelator la -20°C sau la -30°C și sînt valabile șase luni.

— *Crioprecipitatul* este un produs gelatinos, alb, care conține factor I, factor VIII și AT III (Mintz și colab., 1979). Este indicat în deficiențele de factori I și VIII, în hipofibrinogenemiile din CIVD sau din fibrinoliza patologică, în boala von Willebrand și, excepțional, la bolnavele cu hemofilie A.

Doza uzuală de crioprecipitat este de 4—6 g, conținută în 16—24 de pungi. Crioprecipitatul trebuie să fie compatibil cu globulele roșii ale primitorului (în sistemul ABO). Riscul de transmitere a hepatitei virale este cu mult mai mic decît la fibrinogen. Pentru perfuzie este necesar filtrul.

— *Fibrinogenul uman* este o fracțiune proteică purificată, preparată din plasma normală. Este indicat în hipoafibrinogenemiile din cadrul CIVD și al fibrinolizei acute patologice, precum și în cazul sintezei deficitare a fibrinogenului (boala hepatică gravă). Soluția de fibrinogen se prepară prin dizolvarea unui gram de fibrinogen (dintr-un flacon) cu 100 ml apă bidistilată sterilă apirogenă (din alt flacon). Soluția se administrează în prima oră de la solubilizare, în perfuzie intravenoasă lentă (30 picături min), avîndu-se grijă ca în circuitul perfuzorului să fie interpus un filtru de mătase. Doza zilnică este variabilă, după caz, între 1 și 8 g, sub controlul dozării fibrinogenului plasmatic.

Întrucît fibrinogenul uman poate transmite virusul hepatitei, în America este scos din uz din anul 1977. În prezent, este înlocuit cu crioprecipitatul, care are un conținut bogat în factorii I și VIII și care nu transmite hepatita virală.

— *Plasma trombocitară* sau *concentratul de trombocite* (masa trombocitară). Transfuzia de concentrate plachetare este indicată în hemoragii asociate cu trombocitopenie severă sau cu disfuncție importantă plachetară și, profilactic, la bolnavele cu un număr de plachete sub 20 000/ml (Considine, 1984).

Doza inițială obișnuită este de 0,1 U/kg, adică 6—8 U, fiind o terapie inițială la un adult. Transfuziile pot fi repetate la 6—8 ore, dacă este necesar (Considine, 1984). În administrarea ei se va respecta compatibilitatea în sistemul ABO și Rh. La bolnavele cu infecție, febră și splenomegalie sînt necesare doze crescute. Valabilitatea ei este de 6 ore de la preparare.

— *Albumina umană* este o soluție izotonică injectabilă, care conține albumină umană 5% și poate fi utilizată ca substituent de masă plasmatică pentru încărcarea rapidă a patului vascular în caz de hemoragii sau plasmoragii. Are, bineînțeles, și alte indicații, ca, de exemplu, în hipoproteinemii, dar în problema abordată de noi ne interesează mai ales utilizarea ei pentru corectarea hipovolemiei din șoc. În șocul hemoragic nu poate fi întrebuințată decît numai dacă lipsește sîngele și numai la început, pînă cînd se procură sîngele.

Dacă, sub tratament cu albumină umană 5%, hematocritul se menține peste 30—32% și hemoglobina peste 9 g %, se consideră o situație satisfăcătoare. Dacă însă hemoglobina și hematocritul scad sub aceste valori, se impune administrarea sîngelui (Kondi și Andronescu, 1982).

În comparație cu plasma și soluțiile macromoleculare, Kondi și Andronescu (1982) menționează o serie de avantaje și unele inconveniente. Astfel, comparativ cu plasma, albumina umană nu transmite boli și nici hepatita virală, nu conține anticorpi, nu poate declanșa reacții hemolitice, are volum redus, nu conține citrat de sodiu, are timp de valabilitate mai lung de doi ani. În comparație cu soluțiile macromoleculare, albumina umană nu pune probleme de antigenitate, nu interferează cu factorii coagulării, nu împiedică și nu falsifică probele de laborator, persistă în patul vascular mai mult timp etc. Albumina nu conține însă factori de coagulare.

Administrarea ei se face prin perfuzie lentă intravenoasă. Reacțiile adverse sînt rare și fără mare importanță. Se poate păstra la 4—8°C, la loc uscat și la întuneric.

Tratamentul general

Tratamentul general se interferează cu terapia de înlocuire, avînd ca obiectiv principal perfuzia sanguină adecvată a organelor vitale prin normalizarea (corectarea) tulburărilor hemodinamice și restabilirea circulației sanguine intracapilare, care se realizează, în general, prin *restaurarea masei sanguine*, dar în anumite cazuri și prin *utilizarea vasodilatatoarelor periferice*. Tot în cadrul acestui tratament se realizează atît unele obiective ale tratamentului etiologic, cum ar fi corectarea șocului, a hipovolemiei, a anemiei, a acidozei, a diselectrolitemiei, a hipoxiei etc., adică a unor factori care întrețin sau favorizează CID, cît și unele elemente ale tratamen-

tului substitutiv. Astfel, unele lichide biologice administrate, cum este sîngele proaspăt din primele şase ore de la recoltare (în flacoane siliconate), conţin trombocite viabile şi factorii plasmatici de coagulare, printre care factorii I şi II şi factorii labili V şi VIII.

Volumul total al perfuziilor de lichide, fie biologice, fie nebiologice, va fi administrat în raport cu pierderile sanguine, cu PVC (cel mai fidel mijloc de apreciere pentru a evita riscul supraîncărcării circulatorii şi al edemului pulmonar), cu TA, cu utilizarea vasodilatatoarelor etc. Astfel, dacă presiunea arterială este joasă, administrarea perfuziilor nu va depăşi 10 cm apă — PVC (Raby, 1974). Cînd PVC atinge 10—12 cm apă şi presiunea în artera pulmonară este de 16—18 cm apă, apare pericolul de edem pulmonar acut, care poate fi prevenit prin administrarea de furosemid intravenos (Popa, 1980).

Zorn şi colab. (1972) recomandă corectarea volemiei cu sînge proaspăt din abundenţă, sub controlul PVC, care trebuie menţinută egală sau puţin mai mare de 10 cm apă, sau cu o diureză orară egală, sau care depăşeşte 30 ml. După Bréchon şi Darbois (1985), PVC ar trebui menţinută la 6—8 cm apă, iar creşterea brutală a PVC peste 13—15 cm apă trebuie să ne facă să ne temem de apariţia unui edem pulmonar acut şi a unei insuficienţe cardiace. O cădere progresivă a PVC înseamnă persistenţa hemoragiei, exteriorizată sau nu.

După Raby (1974), dintre lichidele perfuzate preponderente sînt cele biologice, ca sîngele proaspăt (recoltat în flacoane siliconate) şi fracţiunile plasmatică (tratament substitutiv), sub protecţia tratamentului patogenic (a heparinei şi/sau, eventual, a inhibitorului plasminei), aşa cum se va arăta la „Tratamentul patogenic”. Totuşi, lichidele biologice vor fi completate şi cu lichide nebiologice. Astfel, se vor administra alcaline (bicarbonat, Tham), fiind ştiut că acidoza favorizează hipercoagulabilitatea şi împiedică efectul anticoagulant al heparinei. Dextranul de joasă greutate moleculară nu va depăşi 10% din volemia plasmatică, întrucît în cantitate mai mare poate avea efect hemoragipar. De asemenea, se vor administra albumină umană 5% şi soluţii glucozate hipertotonice.

Vasodilatatoarele periferice. Dacă, la debutul şocului, administrarea în extremă urgenţă a vasoconstrictoarelor este admisă numai pentru o foarte scurtă perioadă în scopul de a iriga inima şi creierul, în continuare, vasoconstricţia din prima fază evolutivă a şocului devine nocivă (favorizînd CID) şi, de aceea, trebuie combătută prin vasodilatatoare şi prin umplerea patului vascular. Medicamentele utilizate sînt: *izoproterenolul*, care are efecte superioare în asociere cu dopamina; *dopamina*, care este folosită în tratamentul şocului, mai ales în cel septic, dar şi în cel toxic, traumatic sau chirurgical.

Crescînd fluxul sanguin renal, filtrarea glomerulară și diureza, dopamina este indicată în șocul cu afectare renală. Dozele obișnuite de dopamină sînt de 5—15 mcg/kg/min (Popa, 1980). Un alt medicament de importanță în șoc este *hemisuccinatul de hidroclorid*, administrat în doze mari. Popa (1980) susține că, totuși, nu pare să existe nici o certitudine în privința eficacității corticoterapiei în șocul clinic, exceptînd șocul anafilactic, unde medicamentele corticosteroide au indicație absolută. Pentru prevenirea trombozelor din microcirculație și pentru repermeabilizarea capilarelor, Raby (1974) asociază la tratamentul cu heparină și Thromboclase (un trombolitic minor), acid nicotinic, papaverină și droperidol. În stadiul secundar al șocului, cu atonie generalizată și PVC înaltă, același autor recomandă utilizarea izoproterenolului și a hemisuccinatului de hidroclorid.

Tratamentul patogenic

Tratamentul patogenic, care cuprinde tratamentul cu heparină, antifibrinolitice etc., a variat mult în decursul anilor și a fost foarte controversat. Dacă, în trecut, i s-a acordat o importanță deosebită, în urma experimentelor clinice utilizarea lui s-a restrîns mult, fiind limitat la cîteva complicații obstetricale. Nici în prezent nu este încă bine codificat. Îl vom menționa la partea specială a fiecăreia din afecțiunile obstetricale la care se aplică. Considerăm, totuși, utilă prezentarea evoluției în timp a acestui tratament.

De la început este necesară stabilirea cît mai precisă a diagnosticului etiologic și a celui patogenic, acesta din urmă necesitînd o *continuă monitorizare clinică și de laborator a coagulării*, întrucît patogenia se poate schimba uneori cu rapiditate și un tratament corespunzător, la un moment dat, al unei hemoragii determinate de CID, ca, de exemplu, un anticoagulant — heparina, poate deveni periculos dacă apare o fibrinoliză secundară excesivă. Acțiunea anticoagulantă (antitrombinică) a heparinei se poate adăuga la acțiunea fibrinolizei acute patologice, care este și ea antitrombinică și anticoagulantă prin acțiunea PDF și trombolitică prin acțiunea plasminei, și astfel cele două acțiuni sumate devin periculoase (Vokaer, 1968). Acestea sînt, pentru unii autori, riscuri serioase și deci motive de reținere față de tratamentul cu heparină.

În condițiile în care se stabilește clinic și prin teste de laborator că sindromul hemoragic are la bază o CID sau o fibrinoliză patologică, autori ca Vermylen și Verstraete (1981), Raby (1974), Berceanu și colab. (1977), Popa (1973), Menyász (1973) etc. au arătat că restaurarea masei sanguine printr-un tratament substitutiv (sînge proaspăt, plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat, masă trombocitară, etc.) devine imperios necesară. Dar, administrat în cadrul CID, în pre-



zența unei hiperactivități tromboplastice circulante (Raby, 1974) sau, după alți autori (Popa, 1971), „în prezența trombinei circulante”, acest tratament substitutiv ar constitui o materie primă pentru formarea de noi tromboze capilare și pentru generalizarea procesului trombozant. Același tratament substitutiv administrat în condițiile unei fibrinolize patologice (confirmate prin investigații de laborator) ar risca să aducă un material (sînge proaspăt, plasmă, masă trombocitară, fibrinogen, factorii II, V, VIII etc.) care ar fi imediat scindat sub acțiunea proteolitică a plasminei circulante, dînd naștere la PDF — antitrombina VI — cu acțiune anticoagulantă. Așadar, pînă cînd nu se blochează, în cadrul CID, hiperactivitatea tromboplastice circulante durabilă (sau, după alți autori, acțiunea trombinei circulante) sau, în cadrul fibrinolizei patologice, acțiunea proteolitică a plasminei circulante, tratamentul substitutiv nu ar fi util, ci poate fi chiar dăunător.

Raby (1974) consideră că astfel devine necesară ruperea cercului vicios coagulo-fibrinolic în unul sau două puncte, fie în cadrul CID, printr-un anticoagulant (heparina) și un trombolitic minor (trombolaza), fie în cadrul fibrinolizei excesive secundare CID, printr-un tratament asociat (un anticoagulant — heparină — și un antifibrinolic — trasyol sau iniprol — după stadiul în care reușim să intervenim), fie, în sfîrșit, în cadrul fibrinolizei patologice primare, printr-un antifibrinolic de tip iniprol, care blochează acțiunea plasminei, sau de tip EACA, care blochează activarea plasminogenului în plasmină. Astfel, atît tratamentul anticoagulant cu heparină în cadrul CID, cît și tratamentul antifibrinolic în cadrul fibrinolizei patologice ar constitui tratamente patogene protectoare pentru aportul de fibrinogen (aport realizat prin tratament substitutiv), împiedicînd consumul și scindarea acestuia și, de aceea, *tratamentul patogenic* (atît cel cu heparină în CID, cît și cel cu antifibrinolitice în fibrinoliza patologică) *ar trebui să preceadă pe cel substitutiv*. Vermylen și Verstraete (1981) preconizează heparinoterapia de la început. Alți autori, cum sînt Cornu (1970), Tourris și colab. (1979), Kitay și colab. (1977), încep prin administrarea imediată a tratamentului substitutiv (sînge proaspăt, fibrinogen etc.) și, după ce laboratorul confirmă diagnosticul de tulburare de coagulare (CID sau fibrinoliză), intervin cu tratament patogenic corespunzător (heparină sau antifibrinolitice).

Dar, în obstetrică, unii specialiști de prestigiu (Cornu, 1970; Vokaer, 1968; Zorn și colab., 1972; Bonnar, 1978; Merger și colab., 1979) sînt reținuți în privința tratamentului patogenic și atrag atenția asupra riscurilor pe care le prezintă anticoagulantele, antifibrinoliticele și tromboliticele. Cornu, care consideră că tratamentul cu

heparină trebuie nuanțat, îl admite în caz de trombopenie sau, în absența trombopeniei, în caz de eșec al tratamentului substitutiv. După opinia specialiștilor obstetricieni cu experiență în utilizarea anticoagulantelor, se pare că aforismul lui Bourde (conform căruia „prudența este fiica fricii”) nu este valabil în obstetrică și că, „în folosirea anticoagulantelor în obstetrică, prudența rămâne mama înțelepciunii”.

Vokaer (1968) afirmă că în obstetrică, sînt condiții și situații particulare care fac riscant protocolul terapeutic propus de hematologi. Astfel, *heparina prezintă riscuri*, după cum am mai văzut. Același autor arată că antifibrinoliticele, utilizate în hematomul retroplacentar etc., pot fi periculoase prin faptul că favorizează trombozele din microcirculație, ducînd la leziuni ireversibile (necroze) ale organelor, ca, de exemplu, rinichiul și la IRA ireversibilă.

Zorn și colab. (1972) susțin că trebuie să rămînem prudenți în terapia defibrinărilor obstetricale, întrucît patogenia acestora din urmă a variat în decursul anilor, rămînînd ipotetică, și că schemele patogenice din patologia medicală și chirurgicală nu se potrivesc întocmai la condițiile particulare din obstetrică, ceea ce impune prudență și, oricum, o serie de nuanțări și particularizări. Autorii consideră că obstetricianul, care este cel mai adesea lipsit de date biologice în fața urgențelor hemoragice, are nevoie de scheme terapeutice simple și fără riscuri. De aceea, nu admit utilizarea antifibrinolicelor decît în cazurile în care fibrinoliza patologică a fost foarte bine dovedită; altfel, acestea pot fi vătămătoare prin împiedicarea fibrinolizei și prin accentuarea procesului de CID. Pornind de la faptul că CID poate fi un fenomen repede trecător, ei își manifestă teama, ca și Vokaer, de a nu interveni cu heparina prea tîrziu, cînd aceasta nu ar mai fi justificată și ar putea fi nocivă. Din experiența acestor autori reiese că *cel mai convenabil tratament este cel substitutiv*, reprezentat prin sînge proaspăt și fibrinogen.

Merger și colab. (1979) susțin că administrarea heparinei prezintă riscul de a agrava hemoragia, ceea ce este deosebit de important pentru obstetrician, impunînd prudență. Ei consideră că heparina ar avea indicația în CID din șocurile toxiinfecțioase (avortul septic). Ca și ceilalți autori, nu admit utilizarea antifibrinolicelor decît pe baza unor probe evidente de fibrinoliză patologică, eventualitate foarte rară. Asemenea lui Cornu (1970) și Raby (1974), dintre antifibrinolitice, Merger și colab. (1979) preferă iniprolul. În ultimă instanță, ei susțin tratamentul substitutiv cu sînge proaspăt în cantități suficiente, ghidat după PVC.

Bonnar (1978) citează pe Martin, Read și Frazer, care au sugerat în anul 1974 ca heparina să fie utilizată în tratamentul stărilor pato-

logice ce prezintă CID, cu condiția ca nașterea să nu fie imediată. Acest concept pare a fi atrăgător în prezența unui compartiment vascular intact. În cazul unei apoplexii utero-placentare, cu sîngerare în spațiul retroplacentar, tratamentul cu heparină, pentru a fi administrat fără riscuri, ar necesita însă monitorizarea amănunțită a coagulării, care obișnuit nu este disponibilă în maternități. De altfel, și Coliță (1977) contraindică heparina în caz de defect vascular local. Ca și Vokaer, Bonnar arată că tratamentul cu antifibrinolitice poate fi potențial nociv, prin favorizarea trombozelor în micro-circulația organelor importante, cum ar fi rinichiul. Totuși, este posibil ca, în situații rare, după 1—2 ore *postpartum*, să apară o hemoragie severă ce nu este cauzată de hipotonie, de factorul placentar sau de ruptura părților moi materne și laboratorul să confirme fibrinoliza. Dacă, în aceste cazuri, transfuzia cu sînge proaspăt sau cu plasmă proaspătă înghețată nu poate stăpîni hemoragia, Bonnar admite administrarea EACA.

Tratamentul cu heparină

Combaterea CID în medicina internă se face, în principiu, cu heparină, care constituie tratamentul de bază și care împiedică acțiunea trombinei, avînd acțiune antitrombinică imediată și de-presoare a tromboplastinoformării. După Coliță (1977), mai întîi trebuie să ne convingem că nu există o contraindicație a heparinei.

Heparina este contraindicată : 1) în cazul existenței unei soluții de continuitate vasculare locale ; 2) în cazul cînd episodul CID a trecut și sîngerarea (hipocoagulabilitatea) se datorează efectului anticoagulant al PDF — antitrombina VI ; 3) în prezența unui anti-coagulant circulant, cînd prelungirea TTr persistă și după adaosul la plasma pacientei a unei părți egale de plasmă normală proaspătă (dacă ar fi o prelungire a TTr prin hipofibrinogenemie, s-ar aduce o cantitate de fibrinogen prin adăugarea plasmei normale și TTr și-ar reveni la normal); 4) în cazul pacientelor cu hipertensiune mare (cînd poate apărea o hemoragie cerebrală), precum și al celor cu hemoragie retiniană (pe care o poate accentua), riscul crescut putînd fi reprezentat în obstetrică de cazul preeclampsiei și al eclampsiei ; 5) în cazul bolnavelor cu vasculite infecțioase.

Deoarece heparina poate produce o plachetopenie acută reversibilă, dozele utilizate în mod obișnuit trebuie reduse cu 25—50% la pacientele cu trombocitopenie importantă (Merskey, 1968). Heparina se administrează intravenos în perfuzii continue (Raby, 1974-Berceanu și colab., 1977 etc.), dar se poate administra și intravenos intermitent : 5000 U la 4 ore (Rappaport, 1972) sau subcutanat discontinuu (cazul heparinatului de calciu — Raby 1974). Eficiența

heparinei se apreciază prin determinări repetate ale fibrinogenului și ale PDF. Dacă nu survin singurări importante, tratamentul cu heparină va fi continuat pînă la stăpînirea bolii de bază, care a determinat apariția CID.

Popa (1980) susține că heparina se administrează, bineînțeles, chiar dacă există hemoragii. Acest punct de vedere nu este împărtășit de obstetricieni și de hematologii de profil obstetrical; Merger și colab. (1979), Zorn și colab. (1972), Vokaer (1968), Cornu (1970), Fondu (1985), Bonnar (1979) arată că, în prezența unui arbore vascular care nu este intact, așa cum este cazul obișnuit în obstetrică, există un risc hemoragic și, de aceea, recomandă prudență și reținere. În caz de hemoragie, obstetricienii indică administrarea de singe proaspăt (Cornu, 1970; Merger și colab., 1979; Vokaer, 1968; Fondu, 1985; ; Bonnar, 1978) și, eventual, administrarea de fibrinogen (Zorn și colab., 1972). Chiar Raby (1974), care este hematolog, recomandă, în caz de hemoragie, abținerea de la administrarea heparinei, dacă nu se poate dovedi biologic CID sau hipercoagulabilitatea potențială (de exemplu, prin proba de transfer TRF—Bertrand). În cazul în care, totuși, la tratamentul cu iniprol se asociază heparina, el recomandă multă prudență și control biologic.

În etapa actuală, Corrigan (citată de Talbert și Blatt, 1984) arată că opoziția față de heparinoterapie se bazează pe următoarele observații clinice: a) administrarea heparinei poate accentua hemoragia în cazurile la care sînt mari rupturi ale sistemului vascular, ca în abruptio placentae (Bonnar, 1987; Pritchard și MacDonald, 1980; Arias, 1984); b) fiind un anticoagulant, heparina poate produce hemoragii chiar în cazurile de CIVD ameliorate (Vokaer, 1968); c) în general, tratamentul cu heparină nu este obligatoriu. Astfel, heparinoterapia a rămas rezervată cazurilor care nu au rupturi mari ale sistemului vascular. Totuși, heparinoterapia pare să fi dat rezultate favorabile în CIVD din retenția prelungită de făt mort, în embolia amniotică, în accidente după transfuzia de singe incompatibil (Sharp, 1977), în unele cazuri de avort septic, în unele septicemii (Wintrobe și colab., 1981; Sharp, 1977; Raby 1974; Fondu, 1985). În CIVD, heparina are rol în prevenirea microtrombozelor.

Heparina este administrată în perfuzie continuă, începînd cu doza de 500 U/oră și ajustînd ulterior dozele în raport cu rezultatele probelor de control din cadrul monitorizării heparinoterapiei (Talbert și Blatt, 1984; Fondu, 1985). Controlul de laborator al heparinoterapiei poate fi făcut cu timpul de coagulare (TC). Wintrobe și colab. (1981) arată că rezultatele obținute cu PTT sînt frecvent înșelătoare în CIVD. Același autor afirmă că s-au obținut rezultate terapeutice bune chiar cu doze minime, care nu prelungesc semnifi-

cativ TC , de exemplu : 5000—10 000 U heparină (calciparină) subcutanat la fiecare 12 — 24 ore sau 5 — 10 U/kg/oră în perfuzie continuă, picătură cu picătură.

Mai recent a fost preconizată heparinoterapia cu doze mici, care este eficientă, fără a prelungi timpul de coagulare și fără a prezenta riscul hemoragiilor (Rake și colab., 1970; Leyvraz și colab., 1983; Hibbard, 1983; Schaefer și Graber, 1981 etc.), adică 2000 U intra-venos la 4 ore, pînă cînd numărul plachetelor și nivelul fibrinogenului încep să crească.

În mod obișnuit, după naștere, CIVD se ameliorează semnificativ. Dacă totuși, după cîteva ore de la naștere, CIVD nu se ameliorează evident sau chiar se accentuează, atunci trebuie să suspectăm și să investigăm posibilitatea existenței unei complicații, ca infecție, resturi ovulare reținute intrauterin, boală hepatică (Talbert și Blatt, 1984).

Rossi și colab. (1986) afirmă că eficacitatea terapiei anticoagulante cu heparină în CIVD este controversată. Heparina ar putea preveni microtrombozele, însă, dacă arborele vascular nu este intact, ea poate mări hemoragia, mai ales cînd există o trombocitopenie severă. Din experiența lor, acești autori consideră că eliminarea cauzei CIVD și tratamentul corespunzător al șocului hipovolemic au fost suficiente pentru a realiza regresia spontană a CIVD, fără terapie anticoagulantă.

Tratamentul cu antitrombină III

S-a constatat că, în cursul CIVD, nivelele de antitrombină III (AT III) sînt scăzute. De altfel, este cunoscută neutralizarea trombinei de către inhibitorul ei fiziologic, antitrombina III, prin formarea de complexe trombină-antitrombină, care pot fi evidențiate, probînd astfel existența CIVD.

Schipper și colab. (1978) susțin că au obținut rezultate bune în CIVD administrînd concentrat de AT III (singur sau asociat cu heparină) în doze de 1750—3300 U.

AT III, care este un cofactor heparinic, se găsește în plasma proaspătă congelată și în crioprecipitat (Mintz și colab., 1979; Vermeylen și Verstraete, 1981), care pot fi folosite cu succes și fără riscuri în CIVD.

Tratamentul cu dextransi

Deși Raby (1974) susține administrarea dextransilor, considerîndu-i utili în CIVD prin acțiunea lor antiagregantă plachetară, alți autori, ca Fondu (1985), cred că locul acestora în terapia CIVD nu

este încă bine stabilit. Vermeylen și Verstraete (1981) contraindică utilizarea dextranilor în CIVD.

Tratamentul cu antifibrinolitice

Antifibrinoliticele, fie că sînt produse de sinteză (EACA, AMCHA, PAMBA), fie că sînt substanțe biologice (iniprol, trasylol), au fost utilizate potrivit datelor publicate înainte de 1980 în fibrinolizele secundare excesive (patologice) din cadrul CID, care reprezintă majoritatea sindroamelor hemoragice fibrinolitice (Kondi, 1981). În acest caz ele erau precedate de o heparinoterapie (mai ales EACA). Potrivit datelor mai recente, ele trebuie să fie rezervate pentru tratamentul fibrinolizelor primare (extrem de rare). Ratnoff considera, din anul 1969, că acidul ϵ -aminocaproic este o armă terapeutică periculoasă. Filipescu și colab. (1979) afirmă că trasylolul se poate administra și fără a fi precedat de heparină.

Raby (1974) arată că în cadrul fibrinolizei secundare (reacționale) excesive din a treia perioadă a CID este necesar să neutralizăm acțiunea fibrinolică patologică printr-o antiplasmină puternică și cu acțiune imediată, înainte de a administra tratamentul substitutiv. Raby preferă, dintre antifibrinolitice, inhibitorii biologici, ca iniprolul. Acest antifibrinolic este preferat, față de EACA, și de Cornu (1970).

Posologia de principiu, care constă în aproximativ 1 milion U/10 kg greutate în injecție intravenoasă directă, trebuie să fie proporțională cu intensitatea activității fibrinolitice, măsurată prin testul von Kaulla. După Raby (1974), posologia iniprolului ar fi 75 000 — 100 000 UIP/kg corp într-o singură injecție, o jumătate de doză putînd fi injectată din nou după 5—6 ore, dacă testele de laborator o indică. Merger și colab. (1979) recomandă o posologie similară.

În legătură cu eventuala asociere a heparinei la tratamentul cu iniprol, în situația în care acționăm direct în perioada a treia a CID, Raby susține că, dacă probele biologice arată că mai există o hipercoagulabilitate potențială, atunci asocierea unui tratament cu heparină, care să preceadă pe cel cu iniprol este indicată, bineînțeles, cu prudență și sub control. În cazul cînd nu se mai înregistrează o hipercoagulabilitate potențială, este de preferat să se renunțe la asocierea heparinei. Același autor recomandă și un test pentru a măsura excesul de antiplasmină circulantă.

După Coliță și colab. (1977), în cazul apariției fibrinolizei secundare excesive, devine necesar tratamentul cu antifibrinolitice, dar numai după heparinizarea prealabilă a bolnavei și numai pe bază de confirmare a laboratorului.

Administrarea antifibrinoliticele de tip EACA fără această confirmare prin analize de laborator poate determina inhibarea procesului normal de fibrinoliză și poate favoriza extinderea ireversibilă a trombozelor capilare, mai ales la nivelul rinichiului, ducând la anurie. Kitay și colab. (1977) susțin diagnosticul și urmărirea (controlul) tratamentului fibrinolizei prin testele PDF.

În etapa actuală, utilizarea inhibitorilor fibrinolizei, ca acidul ϵ -aminocaproic, este contraindicată în fibrinoliza secundară CIVD (Wintrobe și colab., 1981; Ratnoff, 1969; Arias, 1984; Preucel și colab., 1984; Fondu, 1985; Rand și colab., 1985) deoarece, inhibând fibrinoliza, poate produce ischemii foarte grave ale unor organe importante. Ratnoff (1969) consideră că tratamentul cu EACA este periculos. Totuși, uneori, fibrinoliza secundară excesivă, prin nivelul crescut de PDF, poate accentua hemoragia.

Fibrinoliza este considerată de majoritatea autorilor ca un proces homeostazic protector, care previne depunerea răspîdită a fibrinei în microvascularizație. Utilizarea inhibitorilor fibrinolizei (a EACA și a acidului tranexamic) ar duce la tromboze capilare întinse și, prin depuneri de fibrină în capilarele glomerulare, ar determina necroza corticală renală cu insuficiență renală acută (Ratnoff, 1969). *Tratamentul corect al CIVD va stăpîni și fibrinoliza secundară CIVD.* De altfel, plasma proaspătă congelată, prin conținutul ei în antiplasmină, pe lângă factorii de coagulare și AT III, poate neutraliza o parte din plasmina liberă circulantă din fibrinoliza secundară excesivă. Oricum, tratamentul este mai fiziologic și nu prezintă riscuri ca cel cu antifibrinolitice. Totuși, în fibrinolizele deosebit de intense cu hemoragie puternică, cu probe de laborator concludente, Cornu (1970), Raby (1974), Merger și colab. (1979) au recomandat tratament cu iniprol. Wintrobe și colab. (1981) susțin că administrarea antifibrinoliticele prezintă riscuri în prezența CIVD, iar Biggs și Rizza (1984) menționează că tratamentul cu EACA sau cu acid tranexamic este indicat numai în sindromul fibrinolitic primar și numai dacă poate fi exclusă prezența CIVD.

Aprotinina (trasyololul) pare să aibă o acțiune favorabilă asupra atoniei uterine, care se asociază uneori cu CIVD, însă acest efect nu ar avea legătură cu proprietățile antifibrinolitice ale medicamentului (Sher, 1977; Pritchard și MacDonald, 1980; Fondu, 1985). Sher (1977) a arătat că nivelele crescute de PDF inhibă contractilitatea uterină și că aprotinina, scăzînd PDF, permite normalizarea activității miometriale.

Tromboliticele majore, de tipul streptokinazei și urokinazei, nu au indicație în CIVD obstetricale (Fondu, 1985). Bonnar (1978) consideră că streptokinaza și urokinaza, administrate cînd nașterea este

foarte apropiată (iminentă) sau în săptămîna naşterii, pot provoca hemoragii uterine grave, motiv pentru care nu le recomandă.

Tromboclaza, trombolitic minor, ar putea fi utilizată fără riscuri (Raby, 1974), dar specialiştii obstetricieni nu o menţionează şi nu o recomandă. Tromboclaza, considerată de Raby (1974), care este hematolog, ca un trombolitic fiziologic minor, poate fi utilizată pentru a restabili permeabilitatea capilarelor şi pentru a normaliza perfuzia sanguină tisulară. Ea poate fi administrată fără nici un risc pentru bolnavă, controalele biologice nefiind necesare. Ar putea fi asociată unui act chirurgical pre-, intra- şi postoperator. Totuşi, specialiştii obstetricieni nu o recomandă.

Critica tratamentului patogenic

Zorn şi colab. (1972) critică atitudinea de a aplica în obstetrică metodele de combatere ale CIVD şi ale fibrinolizei patologice folosite în alte domenii ale medicinei, unde sînt condiţii şi circumstanţe particulare şi unde este necesară o revizuire a problemei. Pritchard şi MacDonald (1980) arată că administrarea heparinei în speranţa de a bloca o CIVD ulterioară, administrarea de acid ϵ -aminocaproic (EACA) pentru a bloca fibrinoliza patologică, precum şi unele combinaţii ale acestor două medicamente nu au condus la succese certe în aplicarea lor în domeniul obstetrical, mai ales în *abruptio placentae*; uneori chiar dovedindu-se periculoase.

Unii hematologi au recomandat utilizarea heparinei în circumstanţe obstetricale (cu mari soluţii de continuitate ale arborelui vascular), circumstanţe în care riscul de accentuare a hemoragiei era mai mare decît probabilitatea beneficiului terapeutic.

Pritchard şi MacDonald (1980) afirmă că, în timp ce toate aceste tratamente menţionate erau supraestimate, nu s-a acordat atenţia cuvenită reechilibrării hemodinamice şi restabilirii perfuziei sanguine a ţesuturilor pentru a combate CIVD. Ei susţin că, atunci cînd perfuzia sanguină a organelor vitale este restabilită, sistemul reticulo-endotelial îndepărtează din circulaţie factorii de coagulare activaţi şi PDF (care au acţiune anticoagulantă), iar funcţia de sinteză a ficatului în direcţia procoagulanţilor se îmbunătăţeşte.

Conduita în circumstanţele patologice speciale obstetricale ale CIVD. Particularităţile de tratament în cadrul sindroamelor hemoragice de CIVD din fiecare afecţiune obstetricală de bază

HEMATOMUL RETROPLACENTAR (HRP)

Fondu (1985), Boulanger şi Vitse (1981), Bréchon şi Darbois (1985) afirmă că hematomul retroplacentar (HRP) este, fără îndoială, cauza cea mai frecventă de CIVD din patologia obstetricală.

După stabilirea diagnosticului de afecțiune și de tulburare de coagulare, este necesară pregătirea de sânge proaspăt din abundență, plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat (ce conține fibrinogen, factorul VIII și AT III), concentrate de plachete etc. Acțiunile prioritare sînt: corecția hipovolemiei, a anemiei (sau a șocului hemoragic hipovolemic), care va limita procesul de CID și va preveni IRA, precum și corecția tulburărilor de coagulare. Imediat după ce tratamentul șocului hemoragic și aceste corecții prioritare devin eficiente (TA crește, diureza suficientă se restabilește, Hb și Ht cresc etc.), se trece la urtamentul etiologico-obstetrical, și anume la evacuarea cît mai rapidă posibil a cavității uterine, fie cel mai frecvent prin cezariană, fie foarte rar pe cale vaginală, întrucît prin eliminarea sarcinii patologice se va reduce riscul de agravare a tulburării sanguine. Evacuarea cavității uterine elimină focarul placentar, sursă de tromboplastine și fibrinolizine.

Corecția hipovolemiei, a anemiei și a tulburărilor de coagulare

Ca și alți autori, Bréchon și Darbois (1985) recunosc că primul imperativ terapeutic constă în prevenția și tratamentul hipovolemiei și al anemiei sau al șocului hemoragic, care constituie de altfel cea mai bună prevenție a tulburărilor de coagulare și a complicațiilor renale.

Pentru corectarea eficientă a hipovolemiei și a anemiei trebuie luate o serie de măsuri organizatorice, printre care mai important este faptul ca sângele integral să fie disponibil în cantități mari (pînă la 10 l) și, dacă este posibil, să fie cît mai proaspăt (din primele șase ore de la recoltare). Înlocuirea sîngelui trebuie să fie promptă, rapidă și din abundență, depășind cantitatea aparentă de sânge pierdut, întrucît volumul real al hemoragiei este, în general, subestimat.

Abdul-Karim și Chevli (1980—1981) afirmă că, atunci cînd diagnosticul de *abruptio placentae* este clar, pacienta a pierdut deja cel puțin 1—2 l sânge (obișnuit retroplacentar) și, de aceea, terapia de înlocuire cu minimum 1000 ml (două unități) sânge trebuie făcută de la început fără nici o ezitare, indiferent de starea generală a pacientei.

Pritchard și MacDonald (1980) susțin că sângele și soluțiile saline, ca soluția Ringer lactat, trebuie să fie perfuzate în astfel de proporții încît hematocritul să fie menținut cel puțin la 30% (sau puțin peste această cifră) și debitul urinar precis măsurat să fie cel puțin de 30 ml/oră, preferabil 60 ml/oră (sau 1 ml/min). În cazurile rare cînd pierderea de sânge a gravidei este rapidă și masivă, determinînd un șoc hemoragic sever, transfuzia imediată cu 500 ml sânge O I Rh negativ poate fi salvatoare, pînă cînd sângele izogrup

și izo-Rh este disponibil. Aceiași autori afirmă, că, pentru pacienta oligurică, administrarea manitolului sau a furosemidului este mai mult periculoasă decât avantajoasă. Dacă o terapie intensivă cu fluide nu ameliorează oliguria, va trebui să mărim cantitatea de fluide administrate, iar pentru evitarea supraîncărcării circulatorii devin imperios necesare monitorizarea PVC și supravegherea clinică pentru depistarea precoce a dispneei, tusei și ralurilor.

Corecția hipovolemiei, a anemiei și a tulburărilor de coagulare constituie în același timp un tratament etiologic, de înlocuire și general. Obiectivele principale sînt: restabilirea promptă a unei circulații sanguine eficiente și restaurarea masei sanguine, atît cantitativ (sub controlul monitorizării PVC și al debitului urinar), cît și calitativ (prin aportul de eritrocite și trombocite normale, de factori I, II, V și VIII), pentru a asigura restabilirea microcirculației sanguine și perfuzia sanguină normală a organelor vitale, dar și pentru corecția tulburărilor de coagulare. Dacă în prezența unei tulburări de coagulare persistente sau a unei trombocitopenii importante survine indicația de cezariană, se va ține seama de pericolul sîngerării din inciziile chirurgicale, mai ales după operație. În aceste condiții, operația cezariană poate fi puțin amînată, dacă este posibil, pînă cînd tulburarea de coagulare este pe cale de corectare sau este corectată și pînă cînd se procură sîngele proaspăt (din primele șase ore de la recoltare), care conține plachete normale și toți factorii de coagulare, sau pînă cînd se procură masa trombocitară. De asemenea, în așteptarea unei nașteri pe cale naturală se vor lua aceleași măsuri de corectare a tulburărilor de coagulare și de aprovizionare cu produse biologice necesare pentru corectarea deficitului de sînge, care, în general, este subestimat.

În situațiile în care hemoragia este importantă și există tulburări de coagulare, toți autorii recomandă ca sîngele transfuzat să fie cît mai proaspăt posibil (din primele șase ore de la recoltare); altfel, prin transfuzii masive de sînge conservat se ajunge la accentuarea tulburării de coagulare. Toți autorii recomandă sîngele și plasma proaspătă. Cînd nivelul fibrinogenului scade sub 100 mg/100 ml, în mod frecvent sîngele nu va reuși să coaguleze.

După Schaefer și Graber (1981), tratamentul preferat este cu sînge integral proaspăt, cantitatea fiind determinată de PVC. *O unitate (500 ml) de sînge integral proaspăt conține și aduce în circulație 500 mg fibrinogen, crescînd nivelul circulant al fibrinogenului sanguin cu 125 mg/l și aducînd în plus 10 000—15 000 plachete/mm³. O unitate (500 ml) de plasmă proaspătă înghețată conține mai mult decît dublul cantității de fibrinogen din sîngele integral. Dar, cel mai adesea, sîngele proaspăt nu este disponibil.*

Kitay și colab. (1977) recunosc că, într-un caz sever, pot fi necesare 8 unități (4 l) de sânge integral sau chiar mai mult. În cazul lipsei de sânge proaspăt, Bonnar (1978) preferă plasma proaspătă congelată, care va constitui un aport de fibrinogen, factori II, V, VIII, antitrombină III (cofactor heparinic — inhibitor fiziologic al coagulării, utilizat de unii autori în combaterea CID) și antiplasmină. Plasma proaspătă congelată este recomandată și de Raby (1974), care propune și plasma proaspătă liofilizată, izogrup, concentrată (plasma așa-zisă „antihemofilică”). Bonnar constată că, în unele cazuri de hematom retroplacentar, factorul VIII este în deficit considerabil. Același autor preferă plasma proaspătă congelată fibrinogenului concentrat, întrucât acesta din urmă prezintă un risc mult mai mare de hepatită și administrarea lui ar putea duce la o scădere a nivelelor de AT III.

În așteptarea unei nașteri sau a unei cezariene la un caz ce prezintă tulburare de coagulare persistentă (hipofibrinogenemie) și trombocitopenie accentuată, Bonnar recomandă pentru corecția acestora, pe lângă sânge proaspăt, un litru de plasmă proaspătă sau plasmă proaspătă congelată, pentru că aceasta conține 3 g fibrinogen, precum și factorii V și VIII.

După sângele proaspăt și plasma proaspătă, cea mai bună sursă de fibrinogen este crioprecipitatul, care conține toți factorii labili de coagulare. Crioprecipitatul (16—20 pungi) este tot atât de eficient ca și 4 g fibrinogen concentrat, dar nu transmite hepatita virală B. Pentru corecția trombocitopeniei severe se utilizează concentratele plachetare. Hibbard (1983) arată că, în cursul hemoragiei active din *abruptio placentae*, transfuzia de plachete este adesea cel mai bun mijloc practic de combatere a unei deficiențe de coagulare.

Dacă lipsesc plasma proaspătă sau plasma proaspătă congelată, sau crioprecipitatul, Bonnar recomandă fibrinogen concentrat 4 g, care va crește concentrația fibrinogenului plasmatic cu aproximativ 100 mg/100 ml (nivel minim efectiv, suficient pentru a produce coagularea).

Majoritatea autorilor (Vokaer, 1968; Cornu, 1970; Zorn și colab., 1972; Raby, 1974; Kitay și colab., 1977; Bonnar, 1978; Tourris și colab., 1979) recomandă, alături de sângele proaspăt, administrarea fibrinogenului. Zorn și colab. (1972) afirmă că administrarea de fibrinogen s-a dovedit anodină și eficientă. Vermynen și Verstraete (1981) îl administrează sub protecția heparinei, iar Raby (1974), Kitay și colab. (1977), Tourris și colab. (1979) îl administrează sub protecția fie a heparinei, fie a antifibrinoliticelelor, după cum diagnosticul hematologic este de CID sau de fibrinoliză patologică. Merger și colab. (1979) au abandonat administrarea

fibrinogenului pe motivul că este contraindicat cît timp procesul de CID continuă, că este inutil întrucît este consumat imediat, și că poate fi chiar periculos pentru că poate agrava CID.

Cantitatea de fibrinogen administrat variază între 3—6 g (Zorn și colab., 1972) și 10 g — doză medie (Tourris și colab., 1979). Kitay și colab. (1977) arată că deficitul de fibrinogen poate fi corectat prin administrarea de crioprecipitat, de singe integral conservat, de fibrinogen. Pentru a atinge nivelul minim efectiv, adică 100 mg/100 ml suficient pentru a realiza coagularea, Kitay și colab. (1977) consideră că trebuie administrate fie 4 unități (2 l) de singe integral conservat, fie 16—20 de pungi de crioprecipitat, fie 4 g de fibrinogen. Totodată, ei atrag atenția asupra faptului că fibrinogenul exogen prezintă un risc de hepatită mult mai mare decît crioprecipitatul, dar că urcă mai repede nivelul fibrinogenului seric.

Pritchard și MacDonald (1980) susțin că nu este fundamentată afirmația unor autori că administrarea fibrinogenului ar aduce „combustibil la focul CVD, cu depuneri de fibrină în microcirculație, împiedicînd perfuzia sanguină normală a organelor vitale, ca rinichiul, suprarenala, hipofiza, creierul etc.” Ei arată că, cel puțin pentru dozele eficiente, de 4—8g, această afirmație nu este valabilă. Fibrinogenul are risc mare de transmitere a hepatitei B și, de aceea, nu mai este utilizat în Statele Unite ale Americii, fiind înlocuit cu crioprecipitatul, care este la fel de eficient, dar are foarte puțin risc de transmitere a hepatitei. Un număr de 16—20 de pungi de crioprecipitat pot înlocui avantajos 4 g de fibrinogen.

După Pernoll (1987), fibrinogenul concentrat este rar indicat. El nu trebuie administrat numai pe simpla bază a hipofibrinogenemiei, evidențiată de testele de laborator, ci numai dacă aceasta este însoțită de hemoragie activă, care nu a răspuns la celelalte măsuri disponibile, în care se includ singele proaspăt, singele conservat, plasma proaspătă congelată, crioprecipitatul, concentratele plachetare. În absența hemoragiei active, hipofibrinogenemia se corectează spontan în cîteva ore. În asemenea situații, administrarea fibrinogenului concentrat ar putea duce la un exces de fibrinogen, care ar putea fi convertit în embolusuri de fibrină, producîndu-se astfel obstrucții în microcirculație și ischemia unor organe vitale.

Plasma concentrată poate fi și ea utilizată. Fiind de patru ori mai concentrată decît cea normală, conține aproximativ 4,4 g fibrinogen într-o unitate (500 ml). Doza inițială de fibrinogen este de 4—6 g, însă se pot administra pînă la 10 g, în raport cu necesitățile. Nivelele plasmatiche ale fibrinogenului peste 100 mg/100 ml sînt suficiente pentru coagulare. Cînd nivelul fibrinogenului se află sub 100 mg/100 ml, în mod frecvent singele nu va reuși să se coaguleze.



După Abdul-Karim și Chevli (1980—1981), nu toate pacientele cu nivelul fibrinogenului sub 100 mg/100 ml vor prezenta hemoragie prin hipofibrinogenemie. La cazurile cu hemoragie persistentă și cu un nivel de factor I sub 100 mg/100 ml, fibrinogenul trebuie administrat, indiferent dacă pacienta a născut. Doza inițială de atac este de 2 g, administrate în 200 ml apă bidistilată sterilă apirogenă, continuându-se apoi cu câte 1 g pînă la oprirea hemoragiei.

După Fondu (1985), eficiența antihemoragică a fibrinogenului concentrat nu pare suficient de convingătoare. Schaefer și Graber (1981) menționează că fibrinogenul nu se mai utilizează în Statele Unite ale Americii din cauza riscului mare de hepatită și că a fost înlocuit cu crioprecipitatul.

Tratamentul etiologic obstetrical

Tratamentul etiologic obstetrical în *abruptio placentae* nu este încă bine codificat. Oricum, așa cum arată Alessandrescu și colab. (1976), „conduita are ca scop principal golirea precoce a uterului prin mijloace obstetricale adecvate pentru a evita apariția complicațiilor materne grave”. Rezolvarea controverselor din literatură referitoare la această conduită și prezentarea tuturor variantelor de conduită în această complicație nu constituie obiectul lucrării de față, fiind detaliate în lucrările menționate la bibliografie. Precizăm că unul dintre principalii cercetători ai apoplexiei utero-placentare, Couvelaire (1911), recomanda în toate cazurile cezariana și deseori chiar histerectomia.

Conduita obstetricală începe prin confirmarea diagnosticului clinic, care se realizează prin ecografie. După Bréchon și Darbois (1985), aceasta permite stabilirea diagnosticului de HRP chiar în faza incipientă, adică în formele clinice ușoare și în cele fruste, în care simptomatologia clinică, deși sugestivă, poate fi înșelătoare. Nu trebuie omisă sau neglijată opinia lui Pernoll (1987), care nu manifestă aceeași încredere în precizia și probitatea diagnosticului ecografic. El susține că ultrasonografia, deși utilă, nu poate evidenția HRP în multe cazuri.

Conduita obstetricală este, de fapt, tratamentul cauzal al HRP și constă în evacuarea precoce și tempestivă din cavitatea uterină a sarcinii patologice, care este circumstanța etiologică în care se declanșează această complicație. Golirea precoce a cavității uterine, care în marea majoritate a cazurilor se realizează prin cezariană, permite contracția și retracția uterină corectă și astfel se realizează hemostaza.

O noțiune esențială este aceea că *procesul patologic apoplectic este deseori progresiv*, că HRP se poate extinde brusc, imprevizibil



și poate agrava fie starea fătului, fie starea mamei (Schaefer și Graber, 1981; Arias, 1984; Brechon și Darbois, 1985 etc.). Cu toată monitorizarea cazului, evoluția poate fi *imprevizibilă*, iar când starea mamei se agravează, cezariana tardivă poate să nu aibă rezultate la fel de bune ca atunci când ar fi fost efectuată precoce. Așa se explică procentajul de mortalitate maternă și mai ales cel de mortalitate fetală perinatală în cazuistica specialiștilor care nu rezolvă urgent cazul.

Pritchard și MacDonald (1980) arată că „cezariana urgentă pentru făt mort a putut să se dovedească dezastruoasă la o mamă profund hipovolemică și cu hipofibrinogenemie severă”. Dacă considerăm însă cazul ca o urgență amânată și cezariana nu întârzie decât foarte puțin timp, adică atât cât este necesar pentru a combate hipovolemia profundă, anemia și hipofibrinogenemia severă, dacă rahianestezia și anestezia peridurală sînt evitate, atunci cezariana urgentă nu mai este dezastruoasă, fapt confirmat de unele statistici românești (Alessandrescu și colab., 1984), rămînînd precoce și benefică. Oricum, o astfel de conduită este mai logică decât cea prezentată de Pritchard și MacDonald (1980) prin combaterea hipovolemiei, a anemiei și a hipofibrinogenemiei, în decurs de 12 ore, cu 7000 ml sînge integral conservat și 3000 ml soluție Ringer lactat, în timp ce în cavitatea uterină se adunaseră sînge lichid și cheaguri echivalente cu 6400 ml sînge proaspăt, toate acestea numai pentru a evita cezariana pentru făt mort și a aștepta nașterea pe cale vaginală, care efectuează golirea cavității uterine, permite contracția și retracția uterină corectă și, în acest mod, realizează hemostaza.

De altfel, Schaefer și Graber (1981) consideră că nașterea pe cale vaginală este indicată numai în formele clinice ușoare, adică în condiția unei sîngerări moderate, cu făt viu și BCF normale (eventual confirmate prin monitorizarea electronică), cu o bună relaxare a uterului între contracții și cu convingerea că nașterea se va realiza în maximum 6 ore. Pentru toate celelalte cazuri din forma medie și cea gravă, autorii contraindică temporizarea și susțin că nașterea trebuie să se realizeze prin cezariana urgentă și tempestivă (de îndată ce sîngele a fost înlocuit, șocul este stăpînit și corecția tulburării de coagulare este începută) pentru a nu permite trecerea într-o formă clinică și mai gravă. Aceiași autori afirmă că „este mai bine să se greșească printr-o conduită agresivă și să se execute o cezariană decât să expunem mama la o hemoragie bruscă, imprevizibilă și masivă (ascunsă intrauterin) și fătul la un mai mare risc prin amînare”.

Titlul lucrării lui Page și colab. (1954): *Abruptio placentae. Dangers of delay in delivery* arată clar opinia unor specialiști americani în problema temporizării.

Bryan Hibbard (1988) menționează, în *Principles of obstetrics*, că în *abruptio placentae*, când fătul este mort, cezariana este uneori recomandată în tratamentul acestor cazuri, în special în S.U.A., deși personal autorul preferă nașterea pe cale vaginală.

Și Merger și colab. (1979) susțin că „orele care trec agravează boala”. Dumitrescu (1983) prezintă o statistică a Maternității din Brașov pe o perioadă de 5 ani, în care toate cele 19 cazuri de apoplexie utero-placentară au fost rezolvate chirurgical (16 cezariene și 3 cezariene-histerectomii).

Sînt o serie de principii care trebuie menționate, și anume :

1. **Cezariana.** Aceasta este larg indicată în HRP, fie pentru interese materne, fie pentru interese fetale (Luca, 1989). Alessandrescu și colab. (1976) subliniază că „atitudinea cea mai justă este, totuși, operația cezariană și că ea va fi indicată în toate cazurile în care travaliul nu se declanșează rapid sau accidentul a survenit în afara lui”;

2. Cezariana este indicată fie pentru suferința fetală, fie pentru *abruptio placentae* cu făt viu, cu travaliu lent sau neeficient sau cînd condițiile nu sînt favorabile pentru o naștere foarte rapidă sau, după Hibbard (1983), în cazul unei forme progresive sau severe de HRP cu făt viu.

3. În formele severe de *abruptio placentae* cu hemoragie nestăpînită, moartea intrauterină a fătului nu este o contraindicație de cezariană, aceasta fiind executată în scopul salvării mamei.

4. Cezariana urgentă pentru *abruptio placentae* cu făt mort a fost uneori fatală la o mamă hipovolemică, anemică și cu hipofibrinogenemie severă (Pritchard și MacDonald, 1980), la care personal menționez, atunci cînd hipovolemia, anemia și hipofibrinogenemia severă nu au fost corectate tempestiv. Anestezia de conducție este contraindicată în caz de hemoragie semnificativă, întrucît poate produce hipotensiune profundă și persistentă (Bonnar, 1978; Hibbard, 1983).

5. În forma severă de *abruptio placentae* cu făt mort, soluția optimă și chiar obligatorie este cezariana, care trebuie executată, bineînțeles, imediat după combaterea hipovolemiei, a anemiei și a tulburărilor de coagulare (a hipofibrinogenemiei) prin măsuri rapide de terapie intensivă, care vor fi continuate intra- și postoperator.

6. În prezența tulburării de coagulare, cezariana va fi foarte puțin amînată, pînă la corectarea rapidă a acestei tulburări și pregătirea sîngelui proaspăt, a plasmei proaspete, a plasmei proaspete congelate, a crioprecipitatului, a concentratelor plachetare etc.

7. Alessandrescu și colab. (1976) arată că cezariana permite evaluarea vitalității uterine și a anexelor, iar dacă leziunile apoplec-

tice sînt ireversibile, se poate practica tempestiv și rapid histerec-tomia totală (cu sau fără anexectomie, în funcție de întinderea le-ziunilor).

Nașterea pe cale vaginală este admisă numai în anumite con-diții, care diferă după autori. În timp ce se efectuează reanimarea medicală maternă, este permisă o temporizare, care este variabilă după autori, precum și în raport cu forma clinică. Astfel, temporiza-re care să permită expulzia fătului pe cale naturală poate fi de apro-ximativ : 1) 6 ore, după autori americani (Hellman și Pritchard, 1971, pentru fătul mort ; Danforth și colab., 1977, pentru forma moderată ; Schaefer și Graber, 1981, pentru forma ușoară, cu făt viu și uter care se relaxează între contracții) ; 2) 3 —6 ore după Tourris și colab. (1979) ; 3) 2 ore, după Danforth și colab. (1977) pentru forma severă, pentru că, dacă nașterea are loc după aceste două ore, crește proba-bilitatea apariției complicațiilor materne grave. Cu cît forma clinică este mai severă, cu atît se scurtează temporizarea în care trebuie să se efectueze nașterea ; 4) scurtă, dar neprecizată (Alessandrescu și colab., 1976 ; Merger și colab., 1979 ; Lester Hibbard, 1983).

Alessandrescu și colab. (1976) consideră că atitudinea obste-tricală este condiționată de etapa evolutivă a travaliului și de gravi-tatea tulburărilor de coagulare. Astfel, ei arată că, dacă travaliul este deja început și dacă există o dilatație suficientă a colului uterin, se va face amniotomia și se va grăbi terminarea nașterii prin aplicare de forceps sau vidextractor (în raport cu condițiile obstetrice).

Pritchard și MacDonald (1980), pe baza experienței de la *Parkland Memorial Hos-pital*, revizuiesc această conduită, subliniind că măsurile terapeutice de înlocuire adec-vată a fluidelor (mai ales singele, dar și soluția Ringer lactat) pentru asigurarea perfuziei sanguine a organelor vitale este mai importantă decît intervalul de timp pînă la naștere (temporizarea), care se poate prelungi la 12 ore și chiar mai mult.

Aceiași autori citează experiența de la Spitalul Universitar din Virginia, unde femei cu forma severă de *abruptio placentae*, care erau transfuzate aproximativ 18 ore înainte de naștere, nu prezentau complicații mai severe și mai numeroase decît grupul în care nașterea era realizată în decurs de 6 ore. De asemenea, ei menționează cazul unei primi-pare care s-a internat cu 12 ore înainte de naștere, cu o formă severă de *abruptio placentae*. De la internare și pînă la naștere i s-au transfuzat 4 500 ml singe integral conservat com-patibil și i s-au perfuzat 3 000 ml soluție Ringer lactat. Pînă la naștere, singerarea ex-ternă era neglijabilă. În cursul nașterii spontane a unui nou-născut mort a eliminat din uter singe și cheaguri în cantitate mare, echivalînd cu 6 400 ml singe proaspăt. Singele proaspăt pierdut în cursul nașterii și după aceasta a fost înlocuit cu 2 500 ml singe inte-gral conservat. Terapia de înlocuire a totalizat 7 000 ml singe integral conservat și 3 000 ml soluție Ringer lactat.

Toate aceste experiențe clinice nu sînt deloc convingătoare în ceea ce privește supe-rioritatea acestei conduite. Dimpotrivă, a aștepta ca femeia să piardă 6 400 ml singe proaspăt (care s-a adunat în uter și nu s-a exteriorizat) fără a se face hemostaza pînă la nașterea pe cale vaginală, cînd contracția și retractoria uterină o vor realiza, și a înlocui

în acest timp sîngele proaspăt pierdut cu 7 000 ml sînge integral conservat (care nu are aceleași calități ca sîngele proaspăt), nu constituie, după opinia noastră, o conduită obstetricală corectă.

Principiul *save blood* prin efectuarea precoce a hemostazei a rămas valabil; or, această hemostază nu se poate realiza precoce decît prin cezariană. Aceasta este motivația conduitei școlii românești de obstetrică (prof. dr. Alessandrescu), care subliniază efectuarea precoce a cezarianei.

În continuare, vom prezenta *conduita obstetricală a unor școli de prestigiu în hematomul retroplacentar (HRP)*.

În cadrul HRP se disting două forme clinice importante :

1) *forma severă*, în care peste 50% din suprafața placentară este decolată, ceea ce determină *moartea fetală* (Pritchard și Brekken, 1967). În această formă, pierderea sanguină (în majoritate retroplacentară) poate ajunge la 2500 ml creînd o hipovolemie, care obișnuit este subestimată, nu este tratată tempestiv și corect și astfel generează și întreține CIVD. În această formă severă de HRP cu făt mort, incidența CIVD este de circa 38% (Arias, 1984);

2) *forma clinică cu fătul viu*, în care Arias (1984) distinge : a) forma clinică mijlocie, cu hipertonie uterină, în care HRP este mare (însă sub 50% din suprafața placentară este decolată), iar CIVD este foarte rară (totuși există); b) forma clinică ușoară, fără hipertonie uterină (în care mai puțin de 25% din suprafața placentară este decolată) și în care CIVD este extrem de rară.

În prezența CIVD, o naștere poate evolua fără probleme hemoragice importante dacă nu sînt rupturi ale canalului genital, epiziotomii, incizii chirurgicale și dacă placentă este inserată la nivelul corpului uterin. După delivrență, contracția și retracția corectă a corpului uterin pot stăpîni hemoragia de la nivelul suprafeței de dezinserție placentară (Zorn și colab., 1972; Vokaer, 1968). De altfel, după evacuarea cavității uterine, CIVD se ameliorează în mare măsură. Dacă însă placentă este *praevia* (segmentul inferior, necontractîndu-se și neretractîndu-se, nu poate asigura hemostaza la nivelul suprafeței de decolare placentară) sau există rupturi ale canalului genital, sau sînt necesare tratamente operatorii, ca epiziotomie, cezariană, histerectomie etc., care pot crea noi și multiple focare hemoragice, CIVD poate agrava mult o hemoragie (Zorn și colab., 1972.)

Ținînd seama de toate acestea, *conduita practică în HRP ar fi cea care urmează*. La internare se evaluează și se corectează : a) *starea de hipovolemie, de anemie sau de șoc*, care pot genera și între-

ține CIVD ; b) CIVD (mecanismul hemostazei sanguine), acestea fiind prioritare.

a) Nu trebuie uitat că în aceste cazuri o serie de parametri de apreciere pot fi înșelători. Astfel, TA normală la o pacientă anterior hipertensivă poate anunța o hipovolemie sau un șoc. Pulsul poate fi normal pînă la hidratarea corespunzătoare, cînd devine tahicardic. Hemoglobina și hematocritul pot fi normale din cauza vasoconstricției. De aceea, *cel mai important parametru de gravitate este moartea fătului*, care justifică transfuziile, chiar dacă ceilalți parametri menționați sînt normali (Arias, 1984). Întrucît în caz de hipertonie uterină și în caz de HRP anterior, ascultația cu stetoscopul este dificilă și neprecisă, este necesară utilizarea aparatului ultrasonic cu care se pot auzi BCF sau, mai bine, a aparatului ultrasonic cu care se pot observa mișcările cordului fetal (Arias, 1984).

Înlocuitorul ideal al sîngelui pierdut este sîngele integral proaspăt, dar care nu este în mod obișnuit disponibil. O bună alternativă este cea propusă de Pritchard și MacDonald (1980) și de Arias (1984), și anume sînge integral conservat (dar recoltat de cît mai puține ore) și soluția Ringer lactat. După fiecare administrare a 2 l de sînge trebuie evaluată starea mecanismului de hemostază sanguină, deoarece hemodiluția poate genera prin ea însăși o coagulopatie. În aceeașă eventualitate se vor administra 500 ml de sînge proaspăt sau 500 ml de plasmă proaspătă congelată. Dacă sîngerarea este importantă și trombocitele sînt sub $20\,000/\text{mm}^3$ se va recurge la transfuzia de concentrate plachetare (Arias, 1984). Pentru a preveni o supraîncărcare a circulației, cu toate consecințele ei, administrarea tuturor acestor lichide se va face sub monitorizare PVC, care în caz de hipovolemie se realizează prin cateterizarea unei vene periferice sau a venei jugulare interne. Dacă pacienta se află în stare de șoc, este necesară monitorizarea presiunii sanguine arteriale. Pentru aceasta, Arias (1984) preferă cateterizarea arterei femurale.

Pritchard și MacDonald (1980) au stabilit că, pentru a menține o perfuzie sanguină adecvată a organelor la pacientele cu HRP sever, este necesar să se administreze sînge și soluții cristaloide în cantități mari, suficiente pentru a avea tot timpul hematocritul de cel puțin 30% și debitul urinar de cel puțin 30 ml/oră. În aceste condiții, Arias (1984) adaugă necesitatea de a menține o PVC normală. Dacă aceste condiții sînt îndeplinite, atunci putem avea siguranța că vom evita necroza tubulară renală și necroza corticală renală, cauze obișnuite de moarte maternă în HRP sever.

În cadrul combaterii șocului, Merger și colab. (1979) recomandă, în plus, utilizarea hidroclorizolului (50—100 mg în perfuzie i.v.),

a petidinei (care calmează durerea șocogenă) și contraindică folosirea soluțiilor macromoleculare (care pot favoriza tulburările de coagulare), precum și vasopresoarele și clorpromazina, care pot fi periculoase.

b) În ceea ce privește evaluarea mecanismelor de hemostază sanguină, de depistare și confirmare a CIVD, trebuie să se țină seamă de faptul că probele care stabilesc profilul CIVD pot prezenta flutuații și pot fi uneori înșelătoare. De aceea, este necesar ca, în formele acute de CIVD, aceste probe de confirmare să se repete la două ore interval (Preucel și colab., 1984).

Arias (1984) arată că rezultatele de laborator anormale, dar fără evidența clinică a sîngerării excesive, impun repetarea probelor și prudență în terapie.

Hematomul retroplacentar este cea mai frecventă cauză obstetrică a CIVD (Bréchon și Darbois, 1985). Este utilă o precizare ultrasonică de moarte fetală pentru că 38% din cazurile cu formă severă de HRP și de făt mort prezintă CIVD. Dacă este confirmată, CIVD trebuie corectată prenatal cu terapia de înlocuire, întrucît nu putem prevedea întotdeauna dacă pacienta cu HRP va prezenta sau nu la naștere rupturi ale canalului genital, epiziotomii, incizii chirurgicale, care pot fi foarte sîngerînde. Arias (1984) susține că această terapie de înlocuire sau de corecție a CIVD este obligatorie în pregătirea preoperatorie la cazurile la care se prevede necesitatea unei epiziotomii, a unei cezariene, a unei histerectomii. Ea însă va fi continuată intra- și postoperator.

Terapia de înlocuire constă, ideal, în administrarea de sînge total proaspăt, iar dacă acesta nu este disponibil, se poate folosi masă eritocitară + plasmă proaspătă congelată (1 litru). O unitate (500 ml) de plasmă proaspătă congelată poate crește nivelul plasmatic al fibrinogenului cu aproximativ 25 mg/100 ml (Preucel și colab., 1984). Dacă nivelul plasmatic al fibrinogenului este sub 100 mg/100 ml se administrează crioprecipitatul (10–20 U). În caz de trombocitopenie severă (sub 20 000/mm³) cu sîngerare anormală este indicată transfuzia de concentrate plachetare (Arias, 1984).

Arias susține că CIVD nu este prin ea însăși o indicație de cezariană, ci chiar o contraindicație (în tulburările de coagulare generalizate, orice intervenție chirurgicală trebuie să fie evitată, pe cît posibil). În cazurile cu indicație clară se poate executa cezariana, care trebuie să fie precedată de corecția CIVD. După opinia aceluiași autor, *heparina este contraindicată la pacientele cu HRP și CIVD*, deoarece poate mări sîngerarea, iar *inhibitorii fibrinolizei sînt contraindicați la pacientele cu HRP și CIVD*, fiindcă pot favoriza microtromboze periculoase la nivelul viscerelor, mai ales la rinichi. De

altfel, *tratamentul CIVD stăpânește și procesul de fibrinoliză*. Dar acțiunea terapeutică esențială în CIVD este tratamentul afecțiunii primitive care a generat-o, în cazul de față tratamentul HRP. Acest tratament etiologic constă în terminarea rapidă a sarcinii patologice sau în evacuarea tempestivă a cavității uterine, pentru a elimina astfel sarcina patologică (circumstanță generatoare de CIVD). Din momentul în care tratamentul șocului hemoragic devine eficient (TA se normalizează, diureza, Hb și Ht cresc corespunzător), se poate trece la *tratamentul etiologic (obstetrical)*.

Arias (1984) afirmă că, imediat după internarea gravidei cu HRP, este necesară o *investigare la aparatura ultrasonică*, pentru a se stabili dacă există HRP, dacă fătul este mort, dacă prezentația este anormală, dacă mărimea fătului (diametrul biparietal mare) pune problema disproporției făt-bazin, dacă este vorba de *placenta praevia* etc. *Cezariana va fi executată pentru indicații obstetricale*: când prezentația este anormală; când există sau este suspicionată puternic o disproporție făt-bazin; când este *placenta praevia*; când uterul este cicatriceal (după cezariană, miomectomie) etc. Dacă CIVD este confirmată, corectarea acesteia este obligatorie în perioada de pregătire preoperatorie (Arias, 1984). La aceste indicații, Talbert și Blatt (1984) adaugă cezariana la gravidele cu HRP și CIVD confirmate, când există o hemoragie profuză continuă, precum și cezariana la gravidele la care nașterea (fie spontană, fie cu amniotomie și inducție cu perfuzie ocitocică) nu progresează și nu pare să aibă șansa de a se termina în 6 ore (să avem în vedere că cel mai bun indicator de progresie a nașterii este dilatația colului).

Pe lângă aceste indicații, Merger și colab. (1979) recomandă cezariana la cazurile la care simptomatologia HRP cu făt mort izbucnește înainte de începerea nașterii sau nașterea nu se declanșează rapid. Aceiași autori indică cezariana în formele grave de HRP (cu făt aproape întotdeauna mort), pentru prevenția complicațiilor severe și chiar a morții materne. Ea trebuie practică înaintea ca starea generală să se altereze profund. Conduita trebuie să fie conservatoare deoarece histerectomia nu are decât indicații excepțional de rare. Tulburările de coagulare se vor corecta înaintea executării cezarienei; altfel, va exista pericolul sîngerării din inciziile chirurgicale, mai ales după operație.

Oricum, *prezența fătului mort și prezența CIVD* sînt parametri importanți în stabilirea planului terapeutic și alegerea căii de naștere.

1. *Conduita obstetricală în caz de făt mort* (cazul cel mai frecvent), Alegerea căii de evacuare a cavității uterine în HRP cu făt mort este încă controversată și insuficient codificată. În afară de cazurile unde

există o indicație obstetricală clară de cezariană, majoritatea autorilor (Merger și colab. 1979; Tourris și colab., 1979; Fondu, 1985; Benson, 1985; Pritchard și MacDonald, 1980; Talbert și Blatt, 1984; Preucel și colab., 1984; Arias, 1984; Byran Hibbard, 1988 etc.) preferă, în general, calea naturală vaginală (bineînțeleasă când aceasta este posibilă în condiții de securitate maternă). După părerea lor, când colul se dilată și nașterea este posibilă în puține ore, utilizarea judicioasă a amniotomiei și a perfuziei ocitocice, evitarea pe cât posibil a epiziotomiei și a rupturii canalului genital (care pot singera abundant în condițiile unei tulburări de coagulare) pot contribui la realizarea nașterii pe cale naturală la un număr important de gravide cu HRP. Totuși, nu trebuie uitat că au existat multipare cu HRP la care perfuzia cu oxitocin a fost urmată de ruptură uterină, ceea ce obligă la monitorizare (Pritchard și Brekken, 1967; Talbert și Blatt, 1984). Ruptura membranelor va stimula contracțiile uterine și la multipare ea este eficientă, fără a mai fi necesară stimularea cu oxitocin. În același timp, ruptura membranelor poate descrește sîngerarea de la locul implantării placentei și poate reduce excesul de presiune intrauterină, împiedicînd trecerea tromboplastinelor și a fibrinolizinelor din focarul retroplacentar în circulația sistemică maternă. Se pot utiliza spasmoliticele de tipul petidinei.

Bonnar (1978) arată că, dacă travaliul este lent, așa cum poate fi în cazul unei primipare sau al unei nașteri premature, se poate folosi stimularea prin perfuzie cu oxitocin sau cu prostaglandine. Nu există nici o probă că această stimulare determină trecerea tromboplastinei din uter în circulația maternă.

Sher (1977) a observat că, la pacientele cu feți morți și inerte uterină, în prezența unor nivele crescute de PDF, tulburarea travaliului are loc în ciuda amniotomiei sau a perfuziei ocitocice. Administrarea unui inhibitor de protează (aprotinin, trasyolol) duce la o scădere sigură a PDF, la o recuperare rapidă a activității uterine și la o creștere progresivă a numărului de plachete (Sher, 1977).

Pritchard și MacDonald (1980), nu sînt convinși de necesitatea trasyololului, care de altfel nu este disponibil pentru uzul clinic în Statele Unite ale Americii.

Anestezia rahidiană, cea peridurală și analgezia pe cale lombară sau caudală sînt riscante la cazurile cu HRP, pentru că în condițiile unei tulburări de coagulare se poate produce o sîngerare în spațiul epidural. De asemenea, vasodilatația la nivelul membrilor inferioare, care survine în asemenea situații, poate agrava hipovolemia existentă (Bonnar, 1978). În cazul reanimării, se vor evita dextranii, vasoconstrictoarele, clorpromazina, care prezintă pericol. După părerea lor; în situații rare, cînd nu se realizează dilatarea colului cu toată sti-

mularea prelungită cu ocitocice și când hemoragia persistă, este indicată cezariana, chiar dacă fătul este deja mort. După naștere, retracția uterină va fi cel mai eficient mecanism pentru stăpânirea sau reducerea sîngerării de la locul de inserție placentare.

Această conduită obstetricală a nașterii pe cale vaginală în caz de HRP cu făt mort nu corespunde nici cu punctul de vedere a autorilor Schaefer și Graber (1981) și nici cu cel personal.

2. Conduita obstetricală în caz de făt viu (după Arias, 1984) :

a) Dacă fătul este viu și există hipertonie uterină (forma moderată), conduita devine mult mai complexă. Incidența CIVD este foarte rară, totuși ea trebuie investigată. HRP se poate agrava și poate pune în primejdie viața mamei. Șansele de suferință fetală, concomitentă sau ulterioară, sînt mai mari de 90%. Starea fătului trebuie monitorizată pentru depistarea precoce a semnelor de suferință. În asemenea situații, prognosticul cel mai bun este asigurat prin cezariană. Oricum, pentru necesitățile potențiale din cursul intervenției, trebuie să fie disponibile cel puțin 4 U singe (2 000 ml). Chiar printre aceste cazuri, în care obișnuit CIVD este foarte rară, a existat deces matern din cauza lipsei de pregătire corespunzătoare în vederea cezarienei.

b) Dacă fătul este viu și nu există hipertonie uterină (forma ușoară), prognosticul de naștere pe cale naturală este bun. În cazul cînd HRP se agravează și apare hipertonia uterină sau suferința fetală, se trece la cezariană. În orele ce urmează delivrenței, în mod obișnuit, CIVD se ameliorează evident. Dacă, totuși, survin hemoragii uterine grave de *postpartum*, trebuie să se recurgă la stimularea farmacologică și mecanică a contracției și, mai ales, a retracției uterine. Masajul fundului uterin este necesar cînd uterul nu este bine contractat. Cînd este anormal mărit, uterul este comprimat pentru a evacua cheagurile sanguine. Bonnar (1978) arată că tratamentul cu antifibrinolitice a fost utilizat uneori cu succes în unele hemoragii rebele de *postpartum*. Sher (1977) recomandă utilizarea aprotininei (trasylolului) în scopul combaterii inerției uterine.

În anul 1985, Bréchon și Darbois atrag atenția asupra formelor minore de hematom decidual bazal (HRP), care se întovărășesc de o supraviețuire fetală. Riscul principal al acestor forme minore (fruste, înșelătoare) fără semne de suferință fetală este acela de a nu permite recunoașterea diagnosticului de HRP și de a putea fi surprinși în orice moment de o suferință fetală acută brutală, ireversibilă, determinată de extensia imprevizibilă a hematomului retroplacentar. Așa explică Douglas (1978) mortalitatea fetală mai ridicată în aceste forme.

În cadrul formelor înșelătoare, Notelovitz (1979) descrie o formă de HRP fără nici o durere abdominală, fără hipertonie uterină, singurele simptome fiind lombalgiile persistente și metroragia, eventual la început de travaliu. Această formă ar fi mai frecventă în caz de inserție joasă și posterioară a placentei. Bréchon și Darbois (1985) menționează de asemenea formele înșelătoare de HRP care se manifestă cu simptomatologie de *placenta praevia*. O altă formă înșelătoare de HRP este cea fără hemoragie (10% din cazurile de HRP), formă care trebuie suspectată pe baza unei simple hipertonii uterine temporare.

Bréchon și Darbois (1985) subliniază faptul că în aceste forme înșelătoare de HRP, ca și în orice metroragie sau hipertonie uterină survenită în trimestrul III de sarcină, ecografia este foarte utilă, întrucât permite să se pună diagnosticul de HRP, poate preciza topografia și mărimea acestuia. HRP recent apare ca o zonă goală ecografic între placentă și miometru. Diagnosticul ultrasonic poate fi dificil sau imposibil în HRP pe peretele uterin posterior.

Pernoll (1987) afirmă totuși că ultrasonografia, deși poate fi utilă, nu prezintă totuși încredere deplină, pentru că în multe cazuri nu poate dezvălui HRP. De aceea, continua urmărire clinică și paraclinică a pacientei, alături de monitorizarea electronică și ultrasonică fetală, rămân obligatorii.

HRP, chiar în forma ușoară (cu semne de vitalitate fetală), prezintă pentru făt un risc de suferință acută și de moarte în uter. De aceea, o dată diagnosticul de HRP stabilit (prin ecografie), fie că este prezentă sau nu suferința fetală, se impune *extragerea foarte rapidă a fătului prin cezariana abdominală*, dacă este posibil pe membrane intacte (Bréchon și Darbois, 1985).

În lumina acestor date, apare riscantă pentru făt acceptarea opiniei autorilor Schaefer și Graber (1981) ca, în forma ușoară de HRP, nașterea să se realizeze pe cale vaginală. Într-adevăr, în decursul desfășurării nașterii, cu toată monitorizarea, în orice moment, imprevizibil, HRP se poate extinde brusc, provocând suferință acută și chiar moartea fătului. Numai o atitudine deliberat intervenționistă, prin cezariana abdominală, poate îmbunătăți prognosticul fetal în aceste forme ușoare sau înșelătoare de HRP.

În formele severe de HRP, interesul reanimării medicale materne este de a permite o temporizare de câteva ore, care să favorizeze expulzia fătului mort pe căile naturale, după ruperea artificială a membranelor și, eventual, administrarea unei perfuzii cu ocitocină. Dar această temporizare prezintă riscul ca, în orice moment, imprevizibil, HRP să se extindă brusc, agravând starea mamei. Bréchon

și Darbois (1985) recunosc că această temporizare nu este lipsită de riscuri materne, și anume de apariția hemoragiilor și a tulburărilor de coagulare asociate cu complicații renale grave.

După câteva ore, în caz de stagnare a travaliului sau dacă se constată o scădere a diurezei, sau apar tulburări de coagulare, se va ajunge la un tratament chirurgical de urgență, dar pe un teren mai defavorabil.

Ca și Schaefer și Graber (1981), considerăm că, în formele moderate și în cele severe de HRP, cezariana abdominală precoce și tempestivă poate preveni riscurile materne: tulburările de coagulare complicațiile renale grave și chiar decesul matern.

Din literatura obstetricală de orientare profilactică reiese că, de îndată ce diagnosticul de HRP este confirmat ecografic sau clinic, este justificată și indicată cezariana urgentă, pentru a preveni o extindere importantă, bruscă și imprevizibilă a HRP și pentru a evita astfel riscurile fetale și complicațiile grave materne (Negură, 1990).

Cezariana este indicată în toate formele clinice de HRP:

- a) în forma ușoară, pentru prevenirea suferinței și a morții fetale (Bréchon și Darbois, 1985; Douglas, 1978);
- b) în forma moderată, pentru prevenirea suferinței și a morții fetale, precum și a unei agravări cu risc crescut matern (Schaefer și Graber, 1981);
- c) în forma severă (cu făt mort), pentru prevenirea complicațiilor grave materne (tulburările de coagulare, necroza tubulară și cea corticală renală) și chiar a decesului matern (Schaefer și Graber, 1981).

Nașterea pe cale vaginală rămîne să fie acceptată doar pentru cazurile care sînt în iminență de expulzie fetală (cazuri la care cezariana nu se mai poate executa), precum și pentru cele la care diagnosticul de HRP nu s-a stabilit tempestiv, devenind o surpriză retrospectivă, în *postpartum*.

Neîncrederea în capacitatea deplină a ecografiei de a stabili diagnosticul de HRP, exprimată de Pernoll (1987), ar putea avea drept consecință fie o creștere insuficient de întemeiată a numărului de cezariene (în caz de diagnostic ecografic fals pozitiv), fie o lipsă de depistare precoce a HRP (în caz de diagnostic ecografic fals negativ). De aceea, continua urmărire clinică și paraclinică a pacientei, precum și monitorizarea electronică și ultrasonică fetală rămîn obligatorii.

Indicațiile histerectomiei, ale ligaturii bilaterale a arterelor uterine (LBAU) și ale ligaturii bilaterale a arterelor hipogastrice (LBAH) în HRP

Histerectomia este foarte rar indicată în forma severă a HRP când, după evacuarea cavității uterine prin cezariană, se constată că starea generală este agravată, leziunile anatomice sînt intense, extinse, depășind uterul, friabilitatea miometrială face imposibilă sutura histerotomiei, iar *metroragia nu poate fi stăpînită prin mijloace conservatoare* (ocitocice, nici chiar administrate intramural; prostaglandine; uterotonice), *necesitatea hemostazei devenind o problemă vitală*, mai ales cînd acestea se constată la o multipară în vîrstă de peste 40 de ani (Palliez și Delecour, 1962; Zorn, 1974). Indicația de histerectomie pentru a elimina uterul bogat în trombo-plastină și în enzime litice a devenit foarte rară (Palliez și Delecour, 1962). Totuși, Malinas (1977) recomandă cezariană și histerectomie în HRP, dacă există tulburări de coagulare.

Histerectomia hemostatică (HH) este indicată în mod excepțional în caz de uter cu vitalitate compromisă de procesul apoplectic pe o mare suprafață, cu patologie de contracție și retracție, precum și cu metroragie nestăpînită prin mijloace conservatoare. În aceste situații, histerectomia hemostatică elimină sursa hemoragiei. Histerectomia hemostatică este mai frecvent indicată la multiparele în vîrstă.

Zorn (1974) susține că tratamentul este medical și intervenția contraindicată în caz de defibrinare, la care personal aş adăuga: „dacă defibrinarea este singura cauză a importantei hemoragii obstetricale și dacă nu există și o altă cauză locală asociată, care necesită tratament chirurgical”. Într-adevăr, histerectomia nu este indicată pentru combaterea tulburărilor de coagulare care beneficiază de tratament medical, conservator.

Este bine cunoscut că cea mai frecventă cauză de hemoragie obstetricală prin tulburarea coagulării este reprezentată de forma severă a HRP (uterul de tip Couvelaire). În această formă gravă de apoplexie uteroplacentară, deși uterul de *postpartum* poate părea ferm, eficiența lui contractilă și retractilă, deci capacitatea lui de a realiza hemostaza fiziologică, poate fi mult slăbită prin extravazarea sîngelui între fibrele musculare uterine. Metroragia importantă de *postpartum* poate avea astfel un determinism complex: atît *hipotonia uterină*, cît și *tulburările de coagulare*.

Referitor la această metroragie, Danforth (1977) afirmă că dacă măsurile terapeutice conservatoare (corecția tulburărilor de coagulare, compresiunea bimanuală a uterului, administrarea de

utero-tonice eșuează și necesitatea hemostazei devine o problemă vitală, ultimele mijloace de a stăpîni sîngerarea sînt reprezentate de ligatura bilaterală a arterelor hipogastrice (LBAH) și de histerectomia de hemostază (HH).

Bonnar (1978) recomandă ca, în prezența tulburărilor de coagulare, histerectomia să fie pe cît posibil evitată, pentru că disecția poate fi însoțită de sîngerare extensivă, atît în cursul operației, cît și după aceea.

Merger și colab. (1979) susțin că histerectomia de hemostază este indicată în HRP mai mult pentru alte elemente patologice decît pentru afibrinogenemie și că este riscantă prin crearea de noi și multiple focare hemoragice.

Lester Hibbard (1983) afirmă că, în cazuri foarte rare, eliminarea unui uter lezat extensiv a fost necesară pentru a stăpîni hemoragia sau chiar tulburarea de coagulare. Același autor, precum și Pernoll (1987) recomandă, în cadrul apoplexiei uteroplacentare, ca, în cazul unei paciente tinere la care este necesară păstrarea funcției gestative, înainte de a recurge la histerectomia hemostatică și în speranța evitării ei, să se realizeze ligatura bilaterală a ramurilor ascendente ale arterelor uterine. Dacă această procedură este inefficientă, ultima resursă terapeutică conservatoare este LBAH, care, reducînd presiunea arterială a miometrului la nivele venoase, mai poate realiza hemostaza și evita histerectomia hemostatică.

Personal consider că ligaturile vasculare (LV) hemostatice ar putea fi încercate numai în situația în care nu există risc vital matern imediat. Cînd însă există acest risc, atunci este mai înțelept de a efectua HH, care realizează întotdeauna hemostaza, pe cînd LV sînt numai uneori eficiente, iar alteori sînt inefficiente și atunci întîrzie histerectomia și implicit hemostaza.

În ceea ce privește tehnica histerectomiei, Alessandrescu și colab. (1976) indică *histerectomia totală* cu păstrarea sau extirparea anexelor, în raport cu extinderea leziunilor, ceea ce este de altfel unanim admis în practică. Printre alte avantaje ale histerectomiei totale se numără și acela că, în cadrul ei, se realizează ligatura pediculilor vasculari uterini principali fără a se lăsa suprafețe sîngerînde (cum este bontul cervico-segmentar după histerectomie subtotală) care, în prezența tulburărilor de coagulare, ar putea prezenta un important risc hemoragic.

Histerectomia totală va fi obligatorie mai ales în cazurile de asociere dintre HRP și placenta praevia, cu atît mai mult cu cît aceasta din urmă poate prezenta diferite grade de acretizare, iar frecvența HRP este crescută cu 25% în acest context. În asemenea cazuri,

printre care se pot găsi *placenta praevia accreta* centrală, *placenta praevia accreta* cervicală, histerectomia subtotală nu va stăpîni hemoragia, impunînd o reintervenție chirurgicală ce poate fi fatală.

Zorn (1974) arată că, în anii 1960 — 1974, în toate seriile publicate, histerectomia subtotală a fost practic abandonată și rezervată doar rarelor cazuri în care nu se putea proceda altfel, ca în dificultățile de disecție, mai ales cele de clivaj cervico-vezical după intervenții anterioare (cezariene iterative), precum și atunci cînd starea generală a pacientei era foarte alterată (cu condiția să nu coexiste și o *placenta praevia*).

Granjon și Chevallier (1968) menționează că, dacă histerectomia subtotală cu păstrarea anexelor nu oferă nici o dificultate particulară, situația nu este aceeași pentru histerectomia totală, care nu este lipsită de pericole urinare (vezicale și ureterale) și pe care autorii menționați nu ar recomanda-o celor ce nu au o experiență suficientă în chirurgia ginecologică. Într-adevăr, dacă histerectomia totală este preferată în principiu de marii chirurghi (Alford etc.), nu trebuie să se uite că histerectomia hemostatică reprezintă o intervenție de extremă urgență, care în majoritatea cazurilor este executată de practicieni cu o pregătire medie, ceea ce mărește gravitatea și frecvența riscurilor hemoragice și urinare.

Histerectomia totală sistematică în scopul profilaxiei unui viitor cancer de col uterin nu este unanim admisă și de aceea Zorn (1974) recomandă prudență, pentru a nu supune pacienta la riscuri inutile.

Completarea intraoperatorie imediată a histerectomiei hemostatice (pentru HRP) cu LBAH poate constitui o puternică garanție de hemostază și poate evita o reintervenție în scop hemostatic, care ar putea fi fatală (Dobrovici, 1974; Negură, 1975).

Boisselier și colab. (1981) prezintă un caz de HRP diagnosticat tardiv, la 12 ore de la debut (formă gravă, cu făt mort și tulburări de coagulare), la care s-au rupt artificial membranele; după o temporizare de două ore, nașterea a avut loc pe cale vaginală. S-au făcut imediat: extragerea manuală a placentei și a cheagului retroplacental, precum și controlul cavității uterine. după care a apărut o hemoragie cataclismică, ceea ce a impus o histerectomie subtotală, completată apoi cu LBAH. Cu toată reanimarea, pacienta a decedat.

Tratamentul patogenic

Heparina. Vokaer (1968), Zorn și colab. (1972), Merger și colab. (1979) nu administrează heparina, considerînd că prezintă un important risc hemoragic. Bonnar (1978) nu o recomandă pe același motiv (arborele vascular nefiind intact) și pentru că necesită o monitori-

zare minuțioasă a coagulării, monitorizare care, în mod obișnuit, nu este disponibilă în maternități.

Pritchard și MacDonald (1980) consideră că heparina nu trebuie utilizată pentru următoarele motive : a) în prezența unor soluții de continuitate la nivelul arborelui vascular, heparina devine periculoasă prin risc hemoragic ; b) după evacuarea cavității uterine, prin cezariană sau naștere normală, stimulul care activa CIVD încetează, iar heparina nu mai este necesară ; c) pe o cazuistică bogată, de peste 300 de gravide cu *abruptio placentae* cu făt mort, s-au obținut rezultate excelente prin administrarea de sînge și soluții Ringer lactat, fără utilizarea heparinei.

Schaefer și Graber (1981) nu cred în utilitatea administrării heparinei în cazurile de *abruptio placentae*, considerînd-o potențial periculoasă prin risc hemoragic. Arias (1984) afirmă că, în *abruptio placentae*, heparina este nocivă și contraindicată.

Pe baza unei experimentări clinice asupra unei serii de 25 de cazuri de coagulopatie survenită la 76 de cazuri de HRP, Boulanger și Vitse (1981) susțin eficacitatea și inocuitatea heparinei, dacă aceasta este administrată sub o riguroasă supraveghere clinică și biologică. În experiența lor, heparina a fost efecace pentru că a permis evitarea histerectomiei de hemostază și a accidentelor renale grave. Inocuitatea a fost demonstrată de faptul că heparina nu a mărit hemoragia utero-vaginală nici înainte de expulzie, nici după delivrență, nici la cezariană, cu condiția unei bune retracții uterine și a evitării leziunilor părților moi materne.

Bréchon și Dârbois (1985), referindu-se la lucrarea lui Pritchard și Brekken (1967), recomandă heparinoterapia pe cale intravenoasă dacă CIVD este evidențiată și confirmată, în scopul de a o limita. Heparina ar putea fi administrată (cu pompa) în doză de 1—2 mg/kg/24 ore, adică în doză zilnică de aproximativ 60—120 mg (6000—12 000 U.I.) și ar trebui modulată în funcție de rezultatele analizelor de laborator.

Boulanger și Dufour (1985) consideră că, o dată CIVD confirmată, trebuie instituită o heparinoterapie. În experiența lor, administrarea a 20 mg (2000 U.I.) intravenos, urmată de 5—10 mg/oră, a avut întotdeauna un efect benefic cînd exista coagulopatie și nu a antrenat niciodată creșterea sîngerărilor.

Fondu (1985) consideră că tratamentul esențial este tratamentul etiologico-obstetrical cît mai rapid și că heparinoterapia poate fi periculoasă.

Pernoll (1987) susține că utilizarea heparinei nu poate fi recomandată din cauza riscurilor de hemoragie intra- și postoperatorie, dacă cezariana devine necesară.

Antifibrinoliticele. Vermynen și Verstraete (1981) au putut să elimine formal existența unei fibrinolize acute, iar Bonnar (1978) consideră că, în sindromul HRP, activitatea fibrinolică este redusă deci utilizarea antifibrinolicelor nu ar avea o bază logică de tratament.

Vokaer (1968) și Bonnar (1978) admit folosirea inhibitorilor fibrinolizei în cazuri rare și numai în hemoragii persistente din *post-partum*. Ei administrează EACA, dar numai pe baza confirmărilor biologice ale fibrinolizei patologice. Aceiași autori atrag atenția asupra pericolului potențial de IRA (anurie).

Cornu (1970), Zorn și colab. (1972), Raby (1974), Merger și colab. (1979) acceptă utilizarea antifibrinolicelor numai pe bază de dovezi sigure de existență a fibrinolizei patologice, ceea ce este foarte rar. Când există indicație, ei preferă iniprolul în doză de 1 000 000 U.I.P./10 kg corp, intravenos.

Pritchard și MacDonald (1980) arată că, în experiențele extensive de la Memorial Parkland Hospital pe 300 de gravide cu *abruptio placentae* cu făt mort, după tratamentul cu sînge și perfuzii cu soluții Ringer lactat, rezultatele au fost excelente, fără ca antifibrinoliticele să fie utilizate.

Schaefer și Graber (1981) și Lester Hibbard (1983) contraindică administrarea acidului ϵ -aminocaproic ca fiind periculoasă atât pentru mamă, cît și pentru făt.

Arias (1984) respinge administrarea inhibitorilor fibrinolizei. Autorul arată că, la pacientele cu *abruptio placentae*, creșterea fibrinolizei este reacțională și secundară CIVD și trebuie considerată ca un mecanism homeostazic compensator. Inhibarea fibrinolizei ar putea accentua obstrucțiile cu fibrină din microcirculație, ducînd la hipoperfuzia sanguină sau chiar la ischemia unor organe vitale (rinichi, suprarenală etc.). De altfel, antifibrinoliticele nu acționează asupra procesului primar al CIVD.

Cornu și colab. (1973) afirmă că fibrinoliza acută primitivă nu se întîlnește niciodată.

Boulanger și Vitse (1981), Boulanger și Dufour (1985), precum și Bréchon și Darbois (1985) susțin că fibrinoliza este întotdeauna secundară CIVD și reprezintă o reacție salvatoare de apărare, care elimină trombii fibrinoși din microcirculație, restabilind permeabilitatea capilară și perfuzia sanguină normală a țesuturilor și astfel evitînd infarctele viscerale. De aceea, terapeutică trebuie să se adreseze numai CIVD, iar fibrinoliza va fi tratată numai excepțional și numai cînd este dominantă. Doar în acest caz, Bréchon și Darbois (1985) admit utilizarea antifibrinolicelor cu acțiune de scurtă

durată, ca iniprolul, zimofrenul, și proscriu acidul ϵ -aminocaproic ca fiind periculos din cauza acțiunii de lungă durată.

Fondu (1985) arată că, în prezent, utilitatea antifibrinoliticele este considerată îndoielnică, dar că, totuși, acest tratament, în experiența clinică a lui Bonnar, a dat rezultate favorabile în unele hemoragii rebele din *postpartum*.

Sher (1977) afirmă că, în unele cazuri de inerție uterină (din HRP complicat cu CID) care sînt refractare la terapia ocitocică, administrarea trasylolului restabilește contractilitatea uterină, dar că această acțiune nu pare să aibă legătură cu proprietățile antifibrinolitice ale medicamentului. Totuși, Luca (1989) îl recomandă în fibrinoliza secundară excesivă.

RETENȚIA PRELUNGITĂ DE FĂT MORT

Datele de fiziopatologie arată că, după moartea fătului, substanțele tromboplastice rezultate din degradarea placentei trec în circulația maternă, producînd o golire lentă și progresivă a singelui de fibrinogen, factorii II, V și VIII și plachete, toate acestea scăzînd, precum și o creștere a nivelului seriei al PDF (Bonnar, 1978; Vokaer, 1968). Toate acestea se explică printr-un proces cronic progresiv de CID. Forma acută de CIVD asociată cu retenția prelungită de făt mort este rară. În primele 2—3 săptămîni de la moartea fătului, aceste modificări nu sînt importante, iar dacă retenția de făt mort este mai lungă decît 4—5 săptămîni, aproximativ o pătrime din cazuri vor prezenta o tulburare de coagulare (Wintrobe și colab., 1981; Vokaer, 1968; Pritchard și MacDonald, 1980). Dacă 25% din paciente prezintă această tulburare de coagulare, evidențiată prin probe biologice, numai la 2% din cazuri apar hemoragii importante cu ocazia nașterii. Statisticile clinice arată însă că la 80% din gravidele cu retenție de făt mort, nașterea se declanșează spontan în cursul primelor 2—3 săptămîni, adică înainte de apariția tulburărilor importante de coagulare, și că, o dată cu terminarea nașterii, se realizează și tratamentul etiologic.

Posibilitatea, rară, a apariției unei hemoragii grave prin afibrinogenemie la nașterea unui făt mort reținut impune o anumită conduită obstetricală. Astfel, pentru majoritatea autorilor, regula înțeleaptă este *expectativa*, așteptarea nașterii spontane, *pînă la 2—3 săptămîni* pentru unii (Merger și colab., 1979; Vokaer, 1968), *pînă la 4 săptămîni* pentru alții (Bonnar, 1978), precum și *monitorizarea coagulării*. Oricum, în această perioadă de așteptare se va studia coagulograma, urmărindu-se în special o eventuală hipofibrinogenemie importantă; obișnuit, aceasta nu scade sub 100 mg%, nivel sub care singele devine incoagulabil. La această naștere spon-

tană se impune evitarea leziunilor părților materne moi, precum și realizarea unei retracții uterine normale, în general grija de a păstra un arbore vascular intact, întrucât hemoragiile importante prin tulburări de coagulare nu pot apărea decât în prezența unei soluții de continuitate vasculară.

Dacă nașterea spontană nu s-a produs pînă la 4 săptămîni de la moartea fătului, în perioada care urmează, hipofibrinogenemia importantă și posibilitatea hemoragiilor grave prin incoagulabilitate pot fi mai frecvente. De aceea, ca măsură de prevenție, se impune, în primul rînd, corectarea eventualei tulburări de coagulare existente și, în al doilea rînd, evacuarea cavității uterine înaintea apariției tulburărilor importante de coagulare.

Referitor la corectarea tulburării de coagulare existente, se instituie un tratament patogenic, unul substitutiv sau unul asociat, patogenic și substitutiv. Astfel, Bonnar (1978) propune un tratament cu heparină, care în perfuzie de 1000 U/oră poate să determine, în 24—48 ore, revenirea spontană la un nivel hemostatic eficient a fibrinogenului plasmatic, a factorilor de coagulare (mai ales a factorului VIII) și a trombocitelor, fără a mai fi necesară administrarea de fibrinogen concentrat, care prezintă un mare risc de hepatită. Gallup și Lucas (1970), Jiminez și Pritchard (1968) susțin și ei că administrarea prenatală a heparinei reușește să crească nivelul plasmatic al fibrinogenului la unele paciente.

Pentru administrarea heparinei, Bonnar (1978) și Kitay și colab. (1977) menționează unele *măsuri de precauție necesare*. Astfel, arborele vascular să fie intact, să nu existe deja hemoragie, iar nașterea să nu fie declanșată. Cînd probele biologice arată corectarea tulburărilor de coagulare, heparina trebuie întreruptă și abia apoi se poate trece la evacuarea cavității uterine. Dacă nașterea se declanșează spontan în timp ce o gravidă face tratament cu heparină, acesta din urmă trebuie oprită imediat. În eventualitatea apariției unei hemoragii, heparina va fi neutralizată cu sulfat de protamină și se va administra sînge proaspăt. Bonnar (1978) susține că tratamentul cu antifibrinolitice nu are nici o bază logică.

Kitay și colab. (1977) recomandă tratamentul cu heparină, iar dacă este necesar să se asocieze și un tratament substitutiv pentru hipofibrinogenemie, preferă administrarea de crioprecipitat în locul fibrinogenului concentrat, întrucît prezintă un risc de hepatită mult mai scăzut.

Vokaer (1968) și Zorn și colab. (1972) propun tratamentul substitutiv cu fibrinogen, eventual crioprecipitat, care realizează o corecție rapidă a hipofibrinogenemiei și permite la scurt timp eva-

cuarea cavității uterine (adică tratamentul etiologic), fără a prezenta, ca heparina, riscul hemoragic cu ocazia eventualei declanșări a nașterii.

Cornu (1970) și Tourris și colab. (1979) recomandă tratamentul asociat, heparină și fibrinogen.

În caz de retenție prelungită de făt mort și hemoragie prezentă, Kitay și colab. (1977) recomandă administrarea de sânge proaspăt, de preferință, sau chiar conservat la nevoie, pînă cînd se restaurează volemia și se înlocuiește fibrinogenul. O dată realizată corectarea tulburării de coagulare, urmează problema evacuării cavității uterine, care prezintă unele riscuri față de declanșarea spontană a nașterii.

Mijloacele de declanșare a nașterii (de evacuare a cavității uterine) sînt : procedee mecanice (amintite de Tourris și colab., 1979); *Laminaria* (menționată de Pritchard și MacDonald, 1980); metode medicamentoase : estrogeni, apoi perfuzii cu oxitocină sau Sandopart pe cale sublinguală (Vokaer, 1968 ; Tourris și colab., 1979 ; Merger și colab., 1979 ; Bonnar, 1978); ovule vaginale cu prostaglandină E₂ (Pritchard și MacDonald, 1980); distensia rapidă a cavității ovulare cu ser fiziologic (Merger și colab., 1979 ; Tourris și colab., 1979); Radioselectan (Tourris și colab., 1979); ser clorurat hipertonic (Aburel și colab., 1971 ; Vokaer, 1968 ; Merger și colab., 1979).

Bonnar (1978), Pritchard și MacDonald (1980) etc. consideră injectarea intraamniotică de ser clorurat hipertonic ca factor etiologic al tulburării de coagulare (CID); de aceea, acest procedeu nu trebuie să figureze printre metodele de declanșare provocată a nașterii la gravidele cu retenție prelungită de făt mort. Bonnar (1973) menționează embolia amniotică masivă la o gravidă cu retenție prelungită de făt mort la care se făcuse o declanșare a nașterii prin administrare de prostaglandine. Vokaer (1968) arată că există un risc de moarte maternă prin embolie amniotică în cazul administrării perfuziei de ocitocice pe membrane intacte ; în consecință, recomandă ruptura membranelor de la începutul travaliului, pentru ca lichidul amniotic să se scurgă. Bonnar (1978) precizează că ruptura membranelor se va face numai după ce nașterea s-a declanșat. Merger și colab. (1979) și Tourris și colab. (1979) atrag atenția asupra *respectării integrității membranelor*, întrucît ruperea acestora conduce rapid la infecție amniotică, care este gravă în caz de făt mort.

În general, provocarea nașterii se realizează prin estrogenizare, urmată de o perfuzie prudentă și controlată cu oxitocină (Vokaer, 1968 ; Tourris și colab., 1979 ; Merger și colab., 1979), cu oxitocină sau prostaglandine (Bonnar, 1978).

Pritchard și MacDonald (1980) arată că numeroși observatori au fost impresionați favorabil de acțiunea abortivă promptă probată de



prostaglandina E_2 sub formă de ovule vaginale. În afară de greață, vărsături și diaree, au fost raportate și complicații majore: ruptura uterină (Schulman, citat de Pritchard și MacDonald, 1980) și infarctul miocardic (Patterson și colab., 1979).

În continuare, se evită rupturile părților moi materne și se asigură o bună retracție uterină. În acest mod se realizează și tratamentul etiologic.

Cînd hipofibrinogenemia este accentuată, nașterea, care poate ridica probleme chirurgicale, sau intervențiile chirurgicale (cezariana) sînt periculoase. La astfel de paciente se recomandă:

a) administrarea prenatală sau preoperatorie a heparinei pentru a crește fibrinogenul plasmatic pînă la nivelele de siguranță;

b) tratamentul afecțiunii primare cauzale (al retenției prelungite de făt mort). Evacuarea cavității uterine constituie, de fapt, gestul terapeutic esențial, deci tratamentul etiologic. O dată corectată hipofibrinogenemia, administrarea heparinei se întrerupe, eventual se neutralizează prin injectare de sulfat de protamină, și nașterea este declanșată prin perfuzie cu oxitocină sau prin administrare de prostaglandină (Gordon și Pipe, 1975).

Dacă se impune de urgență o intervenție chirurgicală (cezariană), heparina se oprește, eventual se neutralizează prin sulfat de protamină, și se administrează crioprecipitat, care conține factorii I și VIII, pînă cînd nivelul plasmatic al fibrinogenului depășește 150 mg/100ml. Unii specialiști administrează, dacă este necesar, transfuzia de concentrate plachetare, întrucît heparina poate produce o trombocitopenie reversibilă, care se poate adăuga trombocitopeniei deja existente în cadrul CID (Fondu, 1985).

La *North Caroline Memorial Hospital*, în caz de retenție prelungită de făt mort se administrează prenatal plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat și, dacă este necesar, transfuzie de concentrate plachetare, deci fără heparină, după care se declanșează nașterea, utilizîndu-se oxitocină sau prostaglandine (Talbert și Blatt, 1984). Transfuzia de sînge proaspăt sau plasmă proaspătă congelată pot fi necesare în *postpartum*.

Lester Hibbard (1983) susține că administrarea profilactică a heparinei pentru a bloca conversiunea protrombinei în trombină, deci pentru a reduce astfel consumarea factorilor de coagulare, a fost utilizată cu succes în conduita față de defibrinarea asociată cu retenția prelungită de făt mort („sindromul de făt mort”). Dacă este folosită, heparina poate complica o procedură operatorie următoare din cauza posibilității formării unui hematom, în afară de cazul cînd efectul heparinei este combătut prin administrarea de sulfat de protamină. Cea mai bună posologie, dacă heparina este utilizată, este

administrarea a 2000 U intravenos și repetat la fiecare 4 ore, pînă cînd numărul plachetelor și nivelul fibrinogenului încep să crească. Totuși, heparina trebuie să fie dată înainte ca pacienta să primească alte produse de sînge (Lester Hibbard, 1983).

După Pritchard și MacDonald (1980), pentru ca heparina să fie folosită în siguranță în scopul blocării coagulopatiei de consum și, astfel, să permită refacerea spontană a mecanismului de coagulare, este esențial ca sistemul vascular matern să fie intact. Altfel, heparina, cel mai probabil, va intensifica hemoragia. Pe lîngă aceasta, o dată ce produsul de concepție mort a fost evacuat, refacerea spontană va avea loc, așa încît nu este nici o rațiune de a recomanda heparină după naștere.

Dacă hemoragia severă este întîlnită în timp ce produsul de concepție este expulzat ori evacuat chirurgical, iar hipofibrinogenemia evidentă și defectele de coagulare asociate sînt identificate, tratamentul cu heparină va spori aproape în mod sigur sîngerarea. În această circumstanță, tratamentul eficient este sîngele proaspăt, plasma proaspătă congelată și soluția Ringer lactat, în concordanță cu liniile directoare pentru tratamentul hemoragiei.

EMBOLIA CU LICHID AMNIOTIC

Embolia amniotică este una din cauzele importante de moarte maternă. Într-o statistică americană, pentru perioada 1968—1975 reprezenta 9% din toate decesele materne; procentajul este mai mare decît cel al placentei *praevia*, al infecțiilor și al eclampsiei (Mulder, 1985). Recent, embolia cu lichid amniotic a fost recunoscută, de asemenea, ca o cauză importantă de moarte în legătură cu avorturile (Guidotti și colab., 1981). Ea a fost raportată în cazuri de inducere a avorturilor prin injectare intraamniotică de soluții saline hipertone, precum și în cazuri de amniocenteză pentru polihidramnios. Embolia amniotică poate fi asociată cu HRP.

Diagnostic. În cursul travaliului sau imediat după sfîrșitul acestuia, la o multipară cu membrane rupte și cu hiperkinezie uterină sau în cursul unei cezariene survin în mod brusc: dispnee, cianoză severă, stare de șoc sau colaps cardiovascular și edem pulmonar. Embolia amniotică poate apărea și la cîteva ore după naștere, dar mai ales după cezariană.

Mecanismul trecerii de lichid amniotic în circulație maternă este încă neclar, dar se presupune că fisuri ale membranelor sau placentei pot constitui porți de intrare către sinusurile venoase uterine materne, de unde lichidul amniotic trece în circulația pulmonară. Tromboplastina, care se găsește din abundență în lichidul amniotic, o dată

ajunsă în circulația maternă, activează calea de coagulare extrinsecă și produce un proces de CID cu hipofibrinogenemie, care de altfel explică și tulburarea de coagulare. Bonnar (1978) menționează existența de trombi de fibrină și plachete în circulația sanguină pulmonară, constituind un obstacol la acest nivel. În mod contrar, Merger și colab. (1979) arată că la autopsie nu se găsesc tromboze ale vaselor pulmonare. Semnele de edem pulmonar se pot explica și prin reacția anafilactoidă ce se adaugă la spasmele arteriolelor pulmonare.

Mayo (citată de Mulder, 1985) distinge trei faze în evoluția emboliei amniotice : a) *faza de suferință respiratorie*, manifestată prin semne de edem pulmonar : anoxie, dispnee, tahipnee, cianoză, convulsii și comă ; b) *faza de suferință cardiovasculară*, manifestată prin semne de colaps circulator periferic și șoc profund, cu presiunea sanguină crescută în artera pulmonară (din cauza obstrucției vaselor pulmonare prin depozite de fibrină, precum și a spasmelor arteriolelor pulmonare), cu semne de insuficiență a inimii drepte, cu creșterea PVC. Radioscopia pulmonară arată angorjarea vaselor pulmonare principale și infiltrate bilaterale. Fenomenul poate fi evidențiat și prin scintigrafie pulmonară (Gregory și Clayton, 1973), prin semnele electrocardiografice de insuficiență a inimii drepte, colaps circulator periferic, scăderea TA. Obșnuit, într-o oră survine moartea. Dacă pacienta supraviețuiește acestor faze, urmează c) *faza hemoragică*, manifestată prin hemoragie uterină nestăpinită (secundară CIVD și atoniei uterine). Hemoragia poate să apară și după 1 —2 ore, putând proveni și din alte vase sanguine traumatizate (de exemplu, sîngerare persistentă la locul puncțiilor venoase).

Investigația hemostazei sanguine și a coagulării (inclusiv observația cheagului) arată o hipofibrinogenemie importantă. Wintrobe și colab. (1981) menționează că embolia amniotică este frecvent complicată cu fibrinoliza accentuată sau chiar cu fibrinogenoliză.

Pritchard și MacDonald (1980) afirmă că se dezvoltă o trombocitopenie severă și sîngele este în mod tipic incoagulabil cînd este tratat cu trombină sau se formează un cheag mic și sfărîmicios, care se poate liza prompt. La un astfel de caz, plasma amestecată cu plasma normală și recalcifiată sau cu adaos de trombină a fost observată coagulînd, însă foarte prompt lizează, în timp ce plasma normală coagulată nu lizează singură cîteva zile. Aceste observații implică o activitate fibrinolitică potențială, în unele cazuri cel puțin, precum și coagulopatia consumptivă.

Recent, Duff (citată de Mulder, 1985) susține că uneori diagnosticul poate fi pus în cursul vieții. Acesta se realizează prin aspirarea de sînge din circulația centrală, din inima dreaptă, prin cateterul de la instalația PVC sau printr-un cateter din artera pulmonară. Fro-

tiul sanguin poate fi colorat și se pot pune în evidență scuame nucleate fetale și lanugo. Pentru confirmarea diagnosticului se pot utiliza măsurătorile hemodinamice, realizate prin cateterizarea inimii drepte. Caracteristice sînt : *creșterea presiunii* în artera pulmonară principală și în PVC, *descreșterea presiunii sanguine sistemice* (a TA) și *a debitului cardiac* (Mulder, 1985).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu : a) supraîncărcarea acută cardiocirculatorie, determinată de administrarea excesivă de lichide intravenos ; b) corioamniotită cu embolii septice pulmonare ; c) insuficiența inimii stîngi în cadrul unei cardiopatii decompensate ; d) alte cauze de șoc și de colaps acut, care trebuie căutate și eliminate ; e) hemoragia uterină datorată atoniei, care va fi diferențiată de hemoragia uterină provocată de alte cauze.

Întrucît tratamentul curativ al emboliei amniotice este aproape întotdeauna inefficient și se termină cu exitus, devine de cea mai mare importanță tratamentul preventiv al acesteia. Lester Hibbard (1983) menționează ca măsuri preventive : a) controlul perfuziilor ocitocice, cu evitarea hiperstimulării uterine, mai ales în prezența unui făt mort, și utilizarea β -mimeticeleor în caz de hiperkinezie de frecvență și intensitate sau executarea tempestivă a cezarienei în cazul că dinamica excesivă este expresia unui obstacol în calea nașterii (distocie de col, disproporție neevidentă clinic între făt și canalul dur etc.) ; b) evitarea sulfatului de sparteină și a prostaglandinelor, care cresc tonusul uterin și măresc riscul de embolie amniotică ; c) evitarea inducerii avortului prin injectare intraamniotică de soluții saline hipertone ; d) evitarea rupturilor largi de membrane în caz de polihidramnios (cu scurgerea bruscă a lichidului amniotic), precum și supravegherea atentă a gravidei în caz de amniocenteză pentru hidramnios.

Tratamentul curativ trebuie să corespundă diferitelor faze :

— *În faza pulmonară și cardiocirculatorie* primează *tratamentul șocului hipovolemie* : 1) sînge proaspăt sau o sursă de hematii (sînge conservat) și plasmă proaspătă congelată sub controlul monitorizării PVC, alcalinizare, utilizarea izoproterenolului (izuprelului) sau, mai recent, a dopaminei. Se va evita o supraîncărcare cardiocirculatorie. Dacă PVC este mare, peste 10 —12 cm apă, se administrează preparate digitalice cu acțiune rapidă : digoxin. Wintrobe și colab. (1981) arată că o analiză retrospectivă a deceselor prin embolie amniotică a scos în evidență că administrarea rapidă a cantităților mari de lichide fără controlul PVC poate duce la o supraîncărcare cardiocirculatorie și la deces ; 2) combaterea spasmului arteriolar pulmonar și a bronhospasmului cu aminofilină, sulfat de terbutalină și hemisuccinat de hidrocortizon (1 g intravenos) ; 3) IOT imediată (aspirația și ventilația

asistată), oxigenoterapie cu presiune pozitivă; 4) tratamentul obstetrical (evacuarea cavității uterine, dacă este cazul); 5) poziție semi-Fowler; 6) morfină, preparate digitale cu acțiune rapidă; 7) instalarea dispozitivului pentru măsurarea PVC sau aparatură pentru măsurat presiunea în artera pulmonară.

— În faza hemoragică, hemoragia uterină poate fi cauzată de atonie uterină și de CIVD. Pentru *atonie uterină* se administrează perfuzie intravenoasă ocitocică, iar dacă aceasta este inefficientă, se recurge la administrarea de prostaglandină $F_{2\alpha}$. Dacă hemoragia poate fi stăpinită, cel mai logic tratament constă în transfuzia de sânge proaspăt sub controlul monitorizării PVC și în administrarea de heparină (Bonnar, 1981). Pentru CIVD se efectuează evacuarea promptă a cavității uterine, terapia de înlocuire cu crioprecipitat (4—6 U) și plasmă proaspătă congelată (Mulder, 1985). Dacă starea pacientei nu se ameliorează, se administrează un bolus de heparină de 2500—5000 U, doză eficientă, dar care nu accentuează hemoragia. Merger și colab. (1979), Bonnar (1981), Cornu (1970), Gregory și Clayton (1973), Sharp (1977) recomandă heparinizarea precoce de extremă urgență. Sharp susține administrarea unui bolus de heparină de 10 000 U, după care urmează heparinoterapia continuă. Zorn și colab. (1972), Kitay și colab. (1977), Pritchard și MacDonald (1980) menționează existența unei activități fibrinolitice sistemice patologice, posibil secundară CID, iar Wintrobe și colab. (1981) susțin că frecvent există fibrinoliză accentuată sau chiar fibrinogenoliză (fibrinoliză primară), care, dacă este demonstrată, justifică administrarea antifibrinolitice. După experiența lui Gregory și Clayton (1973), utilitatea antifibrinolitice nu este actualmente demonstrată.

DEFECTE DE COAGULARE INDUSE DE MARILE HEMORAGII OBSTETRICALE

Hemoragia severă cu tulburare evidentă a mecanismului de coagulare, caracteristică coagulopatiei consumptive, poate să se dezvolte la o femeie care nu prezintă o boală capabilă să incite CIVD, ca, de exemplu, o cezariană repetată, dar cu hemoragie importantă. Observațiile experimentale ale lui Turpini și Stefanini (1959) sprijină teza că hemoragia severă prin ea însăși poate induce o CIVD. Alți cercetători nu au confirmat pe animale aceste experiențe (Herman și colab., 1972; Karayalcin și colab., 1973).

CIVD poate fi determinată de șocul hemoragic prelungit, consecutiv marilor hemoragii obstetricale din *placenta praevia*, *placenta accreta*, ruptura uterină, atonia uterină iremediabilă conservator, hemoragii de delivrență și din leuzia imediată, sarcina abdominală etc., mai ales când acest șoc hemoragic nu este compensat precoce

și suficient din punct de vedere cantitativ și calitativ (Zorn și colab., 1972; Merger și colab., 1979; Fondu, 1985 etc.).

Este bine cunoscut că marile hemoragii obstetricale din perioada delivrenței și lehuziei imediate pot fi determinate de : a) o cauză placentară (decolare parțială de placentă, *placenta accreta*, resturile placentare etc.); b) patologia de contracție și retracție uterină (hipotonia uterină); c) rupturile părților materne moi (ruptura uterină, cea segmentară, cea cervicală, rupturile canalului moale genital etc.); d) tulburări ale coagulării și ale hemostazei sanguine.

Schaefer și Graber (1981) atrag atenția asupra pacientelor (eventual din lehuzia imediată) care prezintă o sîngerare genitală mică, lentă, dar continuă, la care tamponurile vaginale sînt schimbate de multe ori, pentru care se irosește timp cu administrări repetate de ocitocice și uterotonice, paciente care intră brusc în șoc. La acestea, hemostaza definitivă trebuie făcută în timp util, înainte de agravarea stării generale.

Tratamentul. Toate aceste hemoragii obstetricale importante trebuie tratate etiologic, iar acolo unde sînt asociate mai multe cauze se impune ca tratamentul să fie complex și să se adreseze fiecărei cauze separat.

Hemostaza cît mai precoce prin tratamentul cauzei sau al tuturor cauzelor ce au determinat marea hemoragie obstetricală, precum și compensarea tempestivă a pierderilor sanguine, atît cantitativ, cît și calitativ, constituie cea mai bună prevenție a tulburărilor secundare ale coagulării și ale hemostazei sanguine.

Tratamentul cu sînge integral proaspăt și soluție Ringer lactat, cu concentrate plachetare și cu plasmă proaspătă congelată a fost eficient în cazurile tratate la *Parkland Memorial Hospital* (Pritchard și MacDonald, 1980).

Dar nu trebuie uitat că prin hemoragie importantă se pierd plachete funcționale, precum și factorii de coagulare, iar toate acestea nu sînt întotdeauna readuse în circulația sanguină prin terapia de substituție, mai ales cînd aceasta este realizată prin transfuzii masive de sînge conservat.

Dacă în cadrul terapiei de înlocuire sînt utilizate transfuzii masive de sînge conservat, trebuie să se țină seama că acesta din urmă este deficient mai ales în plachete, dar și în factorii V, VIII și că pH-ul este acid, deficiența de calciu fiind de mică importanță, întrucît poate fi ușor extras din oase (Schaefer și Graber, 1981). După transfuzia de 4—5 l sînge conservat, la multe cazuri au fost raportate sîngerări generalizate, explicate prin trombocitopenie severă și mai puțin probabil prin deficit de factori V și VIII (Pritchard și MacDonald, 1980).



Dacă la pacienții care au primit transfuzii masive de sânge conservat apar sîngerări anormale, ele pot fi atribuite trombocitopeniei sau/și CIVD (Counts și colab., 1979).

Harke și colab. (1980), citați de Collins și colab. (1987), arată în studiul lor că o coagulopatie severă se poate dezvolta la pacienții transfuzați cu cantități mari de sânge conservat. Această coagulopatie se datorează mai ales duratei de peste 1 oră a hipotensiunii (a hipoperfuziei) și nicidecum transfuziilor masive.

De aceea, în această coagulopatie, Collins (1987) consideră că tratamentul cu plasma proaspătă congelată și/sau concentrate plachetare nu are justificare clară.

Tulburările de coagulare ce apar ca o consecință a unor hemoragii masive au o patogenie încă imprecisă. De aceea, pare dificil de a ne asuma răspunderea pentru riscul hemoragic al unei heparinoterapii (Zorn și colab., 1972).

CIVD ÎN CADRUL INFECȚIEI INTRAUTERINE (AVORTUL SEPTIC)

Avortul septic, septicemia *postabortum*, infecția amniotică (corioamniotita) și infecția uterină *postpartum* pot provoca un șoc endotoxic, în cadrul căruia este posibilă apariția unei CIVD. Șocul este adesea caracteristica dominantă a acestor stări. Tahicardia și TA scăzută nu se datorează unei hemoragii externe sau interne și pacienta este adesea îmbujorată (febrilă). De altfel, transfuziile de sânge sau plasmă nu reușesc să corecteze hipotensiunea. Factorul determinant este infecția cu germeni Gram-negativi.

Infecțiile obstetricale (avortul septic și corioamniotita, mai ales cele cu germeni Gram-negativi) se complică adesea cu CIVD, stare de șoc și insuficiență renală acută (Wintrobe și colab., 1981). De aceea, ele trebuie tratate precoce și viguros cu antibioterapie țintită, dar acțiunea terapeutică esențială este *eradicarea focarului septic*, fie prin evacuarea cavității uterine (avort, chiuretaj, naștere, cezariană), fie prin histerectomie totală conservatoare sau cu anexectomie bilaterală și drenajul chirurgical al cavității peritoneale, în raport cu extinderea infecției și a leziunilor necrotice. Concomitent cu aceste măsuri, se va combate șocul hipovolemic prin toate mijloacele terapiei intensive, după cum se va corecta și tulburarea de coagulare. Dacă CIVD este confirmată, Wintrobe și colab. (1981) recomandă administrarea timpurie a heparinei (mai ales dacă infecția obstetricală este cu germeni Gram-negativi), în scopul de a preveni agravarea CIVD. Totuși, în literatura obstetricală nu se recomandă heparină la cazuri cu corioamniotită și vîrstă gestațională mare.

În privința administrării heparinei în avortul septic, datele din literatură sînt variate și nu arată un acord unanim. Astfel, Margulis

și colab. (1971) au sugerat utilizarea de rutină a heparinei la toate pacientele cu avort septic, în scopul prevenirii șocului endotoxemic. Când probele de coagulare și trombocitopenia arată că este vorba de o CIVD și nu există nici un risc de sîngerare importantă, atunci heparina poate constitui un beneficiu terapeutic (Lasch, citat de Bonnar, 1978). Totuși, tratamentul cu heparină rămîne controversat (Beller și Uszynski, 1974). Cash (1977) arată că eșecurile heparinei au fost, mai ales, în cazuri de septicemii și endotoxemii. Pritchard și MacDonald (1980) afirmă că, după experiența lor, heparina agravează hemoragia la pacientele al căror sistem vascular nu este intact.

Este cunoscut că forma severă a CIVD poate să apară în avortul septic cu germeni Gram-negativi, chiar și fără hemoliză intensă intravasculară. Pritchard și MacDonald (1980) arată că la *Parkland Memorial Hospital* avorturile septice au fost complicate cu CIVD, mai ales la cazurile cu *Clostridium perfringens* și intensă hemoliză intravasculară. Autorii citează cazul unei paciente cu trombocitopenie severă și azotemie, care a fost heparinizată pentru hemodializă, după care a prezentat o hemoragie gastrointestinală, ce a dus la exitus. Aceiași autori arată că nu există încă o raportare și o evidență clară dacă beneficiile heparinoterapiei egalează sau compensează riscurile ei.

Corrigan și colab. (citați de Pritchard și MacDonald, 1980) susțin că administrarea heparinei în CIVD nu scade mortalitatea nici măcar în studiile pe animale cu infecții Gram-negative. Același Corrigan, în anul 1977, revăzînd 222 de cazuri de șoc septic și CIVD, pentru a studia ce influență are heparinoterapia asupra evoluției clinice, concludă că aceasta nu afectează favorabil procentul mortalității.

Pritchard și MacDonald (1980) afirmă că evidența de care au dispus părea să susțină utilitatea sîngelui integral proaspăt pentru tratamentul hemoragiei, dar parțial și pentru tulburări de coagulare. Ei recomandă combaterea viguroasă a hipovolemiei și a șocului prin terapia cu fluide: sînge integral, care să mențină hematocritul peste 30 %, și soluția Ringer lactat, care să păstreze debitul urinar la aproximativ 30—60 ml/oră. Cu această terapie cu fluide, autorii menționați susțin că asigură perfuzia sanguină normală a țesuturilor (organelor). Terapia cu fluide se administrează sub controlul PVC. Soluția de bicarbonat de sodiu este utilă în combaterea acidozei metabolice severe. Aceiași autori afirmă că nu este încă demonstrat dacă histerectomia de rutină dă rezultate mai bune decît chiuretajul tempestiv de evacuare a produsului de concepție infectat, atunci cînd uterul este integru.

Schaefer și Graber (1981) arată că, în ceea ce privește utilizarea heparinei în CIVD din avortul septic, sînt unele controverse. Ei susțin că, atunci cînd pacienta este hemoragică, heparinizarea duce obișnuit mai mult la o creștere a sîngerării decît la o descreștere. Pentru combaterea CIVD, recomandă utilizarea sîngelui integral proaspăt și a plasmei proaspete congelate sau a crioprecipitatului, care reușesc să înlocuiască factorii sanguini deficienți.

După ce cauza șocului septic este eliminată prin eradicarea focarului septic, prin antibiotice și terapie intensivă și după ce se asigură perfuzia sanguină a organelor (inclusiv a ficatului) prin terapie cu fluide, factorii de coagulare se restabilesc spontan. Plachetele nu revin însă obișnuit la normal decît după 5—6 zile și, uneori, poate fi necesară transfuzia de concentrate plachetare.

Dillon și colab. (1984) recomandă investigarea repetată a coagulării și hemostazei sanguine în scopul depistării precoce și al confirmării CIVD. El afirmă că utilitatea heparinei în doze terapeutice este frecvent salvatoare de viață. Heparina trebuie administrată timpuriu și impune un control permanent asupra efectelor acesteia, mai ales în legătură cu procedeele chirurgicale.

Sweet (1984) consideră că tratamentul de rutină cu heparină în avortul septic este nepotrivit, deoarece starea multor paciente cu CIVD confirmată se ameliorează după tratamentul cu antibiotice și după eradicarea chirurgicală a focarului septic. De aceea, necesită heparină numai acele paciente cu CIVD persistentă sau progresivă după tratamentele menționate. Heparina este administrată astfel ca PTTA să crească de două ori pînă la de două ori și jumătate.

Mai recent a fost preconizată heparinoterapia cu doze mici (2000 U la 4 ore), care este eficientă fără a prelungi timpul de coagulare și fără a prezenta riscul hemoragiilor (Rake și colab., 1970; Leyvraz și colab., 1983; Hibbard, 1983; Schaefer și Graber, 1981 etc.).

După Luca (1985), „tratamentul etiologic (eliminarea focarului septic), antibioterapia și terapia de înlocuire, precum și heparina sau trasylolul reprezintă conduita salvatoare. Histerectomia este necesară uneori pentru a eradica focarul septic și coagulopatic, precum și sursa hemoragiei. Același autor arată că lipsa de eficiență a terapiei de substituție asupra hemoragiei impune investigații în direcția coagulopatiei, precum și instituirea unei heparinoterapii (discutabilă, dar salvatoare de multe ori), a unui tratament antifibrinolitic (cu trasylol) sau a unei asociații anticoagulante — antifibrinolitice, în raport cu faza coagulopatiei.”

Pentru partizanii heparinoterapiei se recomandă ca *heparina să fie administrată la începutul acestor stări septice*, întrucît astfel va preveni consumarea continuă de factori de coagulare și de trombo-

cite. Dacă heparina este administrată târziu, după ce s-a produs o golire a sîngelui de plachete și factori de coagulare, ne putem aștepta la agravarea unei tendințe de sîngerare, deja existentă. În cazul tratamentului trebuie să se țină seama de o posibilă acțiune secundară a heparinei, de provocare, uneori, a unei trombocitopenii acute reversibile, care eventual se poate adăuga la trombocitopenia existentă în cadrul CIVD și astfel poate agrava tendința la sîngerare. Aceste date sînt importante mai ales dacă se întrevede necesitatea unei intervenții chirurgicale, care se indică destul de frecvent în asemenea cazuri pentru înlăturarea focarului septic.

Din motivele menționate se recomandă ca, *înaintea intervenției chirurgicale, tratamentul cu heparină să fie oprit* (eventual cu sulfat de protamină) și, *în caz de trombocitopenie importantă, să fie administrate concentrate de plachete*. Dacă tulburarea de coagulare nu este corectată preoperator, hemoragia intra- și, mai ales, cea postoperatorie vor putea crea, cu tot drenajul instituit, posibilitatea unui hemoperitoneu (în condițiile unei tulburări de coagulare, histerectomia pentru înlăturarea focarului septic poate să genereze noi și multiple focare hemoragice). Hemoperitoneul ar putea impune o reintervenție, fie pentru teama de posibilă hemostază vasculară incertă, fie pentru evacuarea hemoperitoneului în scopul prevenirii peritonitei, pe care hemoperitoneul o favorizează.

Toate acestea susțin necesitatea corectării tulburărilor de coagulare și a hipovolemiei, mai ales preoperator, dar și intra- și postoperator.

În privința corioamniotitei, nu trebuie uitat că tabloul ei clinic în cursul travaliului poate să simuleze o apoplexie uteroplacentară, dar corioamniotita prezintă febră și BCF prezente.

INDUCEREA AVORTULUI PRIN INJECTARE INTRAAMNIOTICĂ DE SOLUȚIE SALINĂ HIPERTONĂ. INDUCEREA AVORTULUI PRIN PROSTAGLANDINĂ

Se pare că soluția salină hipertonă acționează intraamniotic asupra placentei, produsului de concepție și deciduei printr-un proces de necrobioză, eliberînd tromboplastină, care inițiază CIVD (Pritchard și MacDonald, 1980).

Introducerea de soluție salină hipertonă în cavitatea amniotică se însoțește deseori de forme subclinice de CIVD (Weiss și colab., 1972). Formele clinice importante de CIVD severă se întîlnesc rar (1 la 400—1000 cazuri), dar este posibil ca asocierea perfuziei cu oxitocină să crească frecvența acestor stări (Cohen și Ballard, 1974; Luca, 1985).

După Pritchard și MacDonald (1980), tratamentul constă în golirea cavității uterine, administrarea de sînge proaspăt, plasmă

proaspătă congelată, crioprecipitat etc. Rareori se ajunge la histerectomie de hemostază pentru eliminarea sursei de hemoragie și a organului ce conține substanțe nocive (tromboplastina).

Prostaglandinele, utilizate în scopul de a induce avortul, nu au fost implicate în producerea tulburărilor de coagulare, exceptând situațiile când au fost în asociație cu retenția prelungită de făt mort (Filshie, 1971).

ECLAMPSIA ȘI PREECLAMPSIA

Roberts și May (1976), Howie și colab. (1976) au evidențiat coagulopatia de consum în formele severe de preeclampsie și eclampsie.

În seriile lui Howie și colab. (1976), toate cazurile de moarte perinatală prin eclampsie prezentau tulburări severe de coagulare. Această constatare l-a făcut să considere că formele severe de CIVD pot constitui un indicator ce poate prezice formele severe de eclampsie.

Rand și colab. (1985) arată că heparinoterapia, asociată cu hipertensiune prezintă risc de sîngerare (hemoragie cerebrală eventuală).

BOALA HEPATICĂ

La bolnavii cu boală hepatică activă se constată obișnuit anomalii cantitative și calitative ale factorilor de coagulare și ale trombocitelor, anomaliile putînd merge pînă la CIVD. De aceea, la toate gravidele care prezintă o boală hepatică se vor face investigații pentru tulburările de coagulare, iar în eventualitatea existenței CIVD, trebuie apreciată severitatea acesteia (Roberts și Cederbaum, 1972).

MOLA HIDATIFORMĂ

Talbert și colab. (1961) arată că CIVD poate să apară suficient de frecvent în cadrul moli hidatiforme, pentru a justifica o investigație a coagulării la toate pacientele ce prezintă această patologie de sarcină.

B. FIBRINOLIZA SECUNDARĂ CIVD

Fibrinoliza secundară este o reacție fiziologică (homeostazică) compensatorie față de CIVD. O consecință importantă a CIVD este activarea plasminogenului în plasmină, care lizează microtrombii de fibrină diseminați în microcirculație, producînd PDF (anticoagulanți), repermeabilizînd vasele și asigurînd perfuzia sanguină normală a organelor vitale. Prin microvascularizația repermeabilizată, PDF trec în circulația sistemică.

După Kondi (1981), termenul de fibrinoliză secundară echivalează cu noțiunea de CIVD. El consideră că imensa majoritate a cazurilor de sindroame hemoragice fibrinolitice întâlnite în clinici sînt de fapt fibrinolize secundare CIVD. Rossi și colab. (1986) o denumesc hiperfibrinoliză secundară, atunci cînd fibrinoliza secundară este excesivă.

După Popa (1981), dacă raportul PDF/fibrină este crescut, atunci PDF exercită o puternică acțiune anticoagulantă, împiedică polimerizarea fibrinogenului și a fibrinei în cheaguri și tulbură mecanismul normal al coagulării. În asemenea condiții, singele poate deveni incoagulabil, agravînd o hemoragie deja existentă.

Diagnostic. Într-o CIVD, cînd intervine fibrinoliza secundară, testul von Kaulla devine pozitiv, PDF sînt crescuți, iar factori I, V, VIII, II și numărul plachetelor rămîn scăzuți. Cum primele cinci probe de laborator sînt asemănătoare și în fibrinoliza primară. diferențierea o fac numai ultimele două probe, și anume trombocitopenia și hipoprotrombinemia, care se găsesc numai în fibrinoliza secundară CIVD (Kondi, 1981). Or, diagnosticul diferențial dintre fibrinoliza secundară și cea primară este de mare importanță, deoarece tratamentul este diferit.

În sindroamele hemoragice prin fibrinoliză secundară CIVD întâlnite în clinici, care, după Kondi, sînt imensa majoritate a cazurilor, se face terapia de înlocuire menționată, incluzînd plasma proaspătă congelată, care conține factorii I, II, V, VIII, AT III și antiplasmină, antifibrinoliticele fiind contraindicate (Wintrobe și colab., 1981; Biggs și Rizza, 1984).

În sindroamele hemoragice prin fibrinoliză primară, care sînt extrem de rare sau, după Cornu și colab. (1973), chiar inexistente, pe lîngă terapia de înlocuire, se administrează și antifibrinolitice, numai dacă CIVD poate fi exclusă (Biggs și Rizza, 1984).

Tratament. Întrucît procesul care declanșează fibrinoliza secundară este CIVD, tratamentul trebuie să se adreseze și să combată procesul primar (adică CIVD), care, dispărînd, nu va mai determina apariția fibrinolizei secundare. Tratamentul fibrinolizei secundare excesive este controversat, neelucidat.

Cornu (1970), Zorn și colab. (1972), Raby (1974), Merger și colab. (1979) admit tratamentul cu iniprol numai în foarte rare cazuri de hemoragie, la care fibrinoliza secundară excesivă este puternic confirmată prin probe de laborator (TLCE foarte scurtat). Ei nu condiționează tratamentul cu iniprol de excluderea diagnosticului de CIVD.

Wintrobe și colab. (1981), Biggs și Rizza (1984) admit terapia cu antifibrinolitice (referindu-se, mai ales, la acidul ϵ -aminocaproic) numai în fibrinoliza primară și numai după excluderea diagnosticului de CIVD.

BIBLIOGRAFIE

- ABDUL-KARIM R., CHEVLIR., *Antepartum hemorrhage*, în SCHAEFER G., GRABER E., (eds.), *Complications in obstetric and gynecologic surgery*, Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1980—1981, chap. 4, 44—59.
- ABUREL E. și colab., *Obstetrică și ginecologie*, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1971, 172.
- ALESSANDRESCU D. și colab., *Biologia reproducerii umane*, Edit. Medicală, București, 1976, 662—668.
- ALESSANDRESCU D. și colab., *Sindromul de decolare prematură de placentă normal inserată, apoplexia utero-placentară*, Buletinul celui de al IX-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie, Craiova, 1984, 202—203.
- ALFORD C.D. et al., *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1961, 32, 3, 664—668.
- ARIAS FERNANDO, *High-risk pregnancy and delivery*, C.V. Mosby Company, St. Louis, 1984, 291—298.
- AUSTEN D., RHYMES I., *Laboratory diagnosis of blood coagulation disorders*, în BIGGS R., RIZZA C. R. (eds.), *Human blood coagulation hemostasis and thrombosis*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984, chap. 9, 170—187.
- BARROW J. J., *A documented case of amniotic fluid embolism presenting as acute fetal distress*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, p. 143 și 599.
- BELLER F. K., USZYNSKI M., *Disseminated intravascular coagulation in pregnancy*, *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1974, 17, 250.
- BERCEANU ST., *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, cap. 27 și 28, 761—806.
- BIGGS R., RIZZA C. R., *Human blood coagulation, hemostasis and thrombosis*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984, chap. 8, 155—162.
- BOISSELIER P. et al., *L'Hystérectomie d'hémostase en obstétrique. Y-a-il encore des indications dans le post-partum immédiat?*, *J. Gyn. Obst. Repr.*, 1981, 10, 501—512.
- BONNAR J., *Blood coagulation and fibrinolysis in obstetrics*, *Clin. Haemat.*, 1973, 2, 213—233.
- BONNAR J., *Brit. J. Haematol.*, 1973, 25, 274.
- BONNAR J., *Scientific basis of obstetrics and gynecology*, sub red. MACDONALD D., 2nd ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978, 249—273.
- BONNAR J., *Haemostasis and coagulation disorders in pregnancy*, în BLOOM A.L., THOMAS D. P., (eds.), *Haemostasis and thrombosis*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1981, 454—471.
- BOULANGER J. C., VITSE M., *Traitement des coagulopathies compliquant le décollement prématuré du placenta normalement inséré*, *Rev. Fr. Gynécol., Obstét.*, 1981, 76—78.
- BOULANGER J. C., DUFOUR F., *Hémorragies de la délivrance*, *Rev. Pract. (Obstétrique)*, Paris, 1985, 35, 1377—1386.
- BRÉCHON J. M., DARBOIS Y., *Décollements prématurés du placenta du 3^e trimestre*, *Rev. Pract. (Obstétrique)*, 1985, 35, 1363—1375.
- BROZOVIC M., *Acquired disorders of blood coagulation*, în BLOOM A. L., THOMAS D. P. (eds.), *Haemostasis and Thrombosis*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1981, 411—438.

- BURKMANN et al., *Coagulopathy with midtrimester induced abortion—association with hyperosmolar urea administration*, Amer. J. Obstet. Gynecol., 1977, 127, 533—536.
- BUTOIANU E., NICOARĂ ȘT., *Vademecum hematologic*, Edit. Medicală, București, 1973, 320—420.
- BUTOIANU E., NICOARĂ ȘT., *Terapeutica medicală*, Edit. Medicală, București, 1982, 86—103.
- CASH J. D., *Disseminated intravascular coagulation*, in POLLER L. (ed.), *Recent advances in blood coagulation*, Churchill Livingstone, New York, 1977, II, 1977.
- COHEN E., BALLARD C. A., *Consumptive coagulopathy associated with intra-amniotic saline instillation and the effect of intravenous oxytocin*, Obstet. Gynecol., 1974, 43, 300.
- COLLINS A. J., *Recent developments in the area of massive transfusion*, World. Surg., 1987, 11, 75—81.
- COLIȚĂ ADRIANA, *Coagularea intravasculară diseminală*, în BERCEANU ȘT. (sub. red.), *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, 867—875.
- CONSIDINE T., *Principles of blood replacement*, in SCIARRA J. (ed.), *Gynecology and Obstetrics*, 1984, III, chap. 56, 1—9.
- CORNU P., *Fibrinolyses et defibrinations aiguës obstétricales* (sub red. J. Varangot), Ed. Médicales Flammarion, Paris, 1970, 289—303.
- CORNU P., SORIA J. et al., *CIVD aiguë en milieu obstétrical. Etude de 9 cas. Critères diagnostiques, attitude thérapeutique*, Sem. Hôp. (Paris), 1973, 49, 1419—1428.
- CORRIGAN J. J., *Heparin therapy in bacterial septicemia*, J. Pediat., 1977, 91, 695.
- COUNTS R. B., HAISCH C., SIMON T. L., MAXWELL, *Haemostasis in massively transfused trauma patients*, Ann. Surg., 1979, 190—191.
- CZER L. S. C., SHOEMAKER W. C., *Optimal hematocrit value in critically ill postoperative patients*, Surg. Gynecol. Obstet., 1978, 147, 363.
- DANFORTH D., *Obstetrics and Gynecology*, Medical Department Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1977, 386—388.
- DILLON et al., *Septic abortion* in SCIARRA J. (ed.), *Gynecology and obstetrics*, Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1984, II, chap. 27, 4—5.
- DOBROVICI V., *GINECOLOGIA*, Lit. IMF Iași, 1974, p. 791—797 și 933—934.
- DUMITRESCU R., *Apoplexia utero-placentară în Maternitatea Brașov*, Rev. Obst. Ginec., București, 1983, 2, 169—174.
- DOUGLAS K., *Abruptio placentae: assessment of the time and method of delivery*, Obstet. Gynecol., 1978, 52, 625—629.
- ENACHE FLORICA, POPPA C., *Explorarea de laborator a hemostazei și fibrinolizei*, în BERCEANU ȘT. (sub red.), *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, cap. 41, 981—1001.
- FAVRE-GILLY J., *Fibrination et défibrination*, XXII^e Congrès National d'anesthésie et réanimation, Paris, Librairie Arnette, 1972, 21—46.
- FILIPESCU Z., BRICIU M. R., MUSTĂȚEA N., *Terapia intensivă în urgențele medico-chirurgicale*, Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1979, 411—415.
- FILSHIE G. M., *The use of prostaglandine E₂ in the management of intrauterine death, missed abortion and hydatiform mole*, J. Obstet. Gynaecol., Br. Commonw., 1971, 78, 87.
- FONDU P., *Les syndromes de défibrination*, în VOKAER R. (sub red.), *Traité d'obstétrique*, Masson, Paris, 1985, II, chap. 2, 526—537.
- GALLUP G. G., LUCAS W. E., *Heparin treatment of consumption coagulopathy associated with intrauterine fetal death*, Obstet. Gynecol., 1970, 35, 690.
- GELLE P., et al., *Les hystérectomies d'hémostase d'urgence en obstétrique*, Rev. Fr. Gynéc. Obstét., 1974, 69, 305—310.
- GIBBS R. A. et al., *Management of acute chorioamnionitis*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1981, 136, 799.

- GORDON H., PIPE N. G., *Induction of labor after intrauterine fetal death: A comparison between prostaglandin E₂ and oxytocin*, *Obstet. Gynecol.*, 1975, 45, 44.
- GRANJON A., CHEVALLIER G., *Opérations césariennes abdominales*, *Encyclopédie méd. chir., Obstétrique*, Paris, 1968, 1, 5102 A¹⁰, p. 11.
- GREGORY M. G., CLAYTON E. M., *Amniotic fluid embolism*, *Obstet. Gynecol.*, 1973, 42, 236—244.
- GUIDOTTI R. et al., *Fatal amniotic fluid embolism during legally induced abortion in United States, 1972 to 1978*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, 141, 257.
- HELLMAN L. M., PRITCHARD J. A., *Williams' Obstetrics* (XIVth ed.), Ed. Butterworths, London, 1971, p. 941—949, 961 și 1176—1190.
- HERMAN et al., *Coagulation changes of hemorrhagic shock in baboons*, *Ann. Surg.*, 1972, 175, 197.
- HIBBARD B., *Principles of obstetrics*, Butterworths, London, 1988, chap. 13, p. 268; chap. 37, p. 673—675.
- HIBBARD L., *Complications of labor and delivery*, in BENSON R. C. (ed.), *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment* (4th ed.), Middle East Ed., 1983, chap. 33, 721—737.
- HOWIE P. W. et al., *The use of coagulation tests to predict the clinical progress of preeclampsia*, *Lancet*, 1976, 2, 323.
- JANSEN R. P. S., *Relative bradycardia: A sign of acute intraperitoneal bleeding*, *Anst. N.Z.S. Obstet. Gynaecol.*, 1978, 18, 206.
- JIMINEZ J. M., PRITCHARD J. A., *Pathogenesis and treatment of coagulation defects resulting from fetal death*, *Obstet. Gynecol.*, 1968, 32, 449.
- KARAYALCIN G. et al., *Coagulation changes after acute blood loss*, *Pediatr. Res.*, 1973, 7, 357.
- KELLY J., *Post-partum hemorrhage*, in SCHAEFER G., GRABER E. (eds.), *Complications in obstetric and gynecologic surgery*, Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1980—1981, chap. 5, 60—69.
- KITAY D. et al., *Coagulation defects*, in DANFORTH D. (ed.), *Obstetrics and Gynecology*, Medical Department Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1977, chap. 34, 672—690.
- KONDI V., *Laboratorul clinic — Hematologie*, Edit. Medicală, București, 1982, 315—461.
- KONDI V., ANDRONESCU S., *Utilizarea albuminei în terapeutică generală și în reanimare*, *Rev. Produse Farmaceutice*, Edit. Medicală, București, noiembrie 1981, 17—20.
- LEFÈVRE J., GROSSIEUX P., *L'Hystérectomie obstétricale à propos de 34 observations*, *J. Gynecol. Obstét. Biol. Reprod.*, 1979, 8, 70.
- LEYVRAZ et al., *Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement*, *N. Engl. J. Med.*, 1983, 309, 954—958.
- LUCA V., *Avortul — complicații majore*, Edit. Medicală, București, 1985, 130—140.
- LUCA V., *Diagnosticul și conduita în sarcina cu risc crescut*, Edit. Medicală, București, 1989, 442—446 și 464—465.
- MALINAS Y., *Les syndromes vasculo-rénaux gravidiques (ou prétendus tels)*, *Rev. Fr. Gynecol. Obstét.*, 1977, 72, 445—488.
- MARGULIS R. P. et al., *Heparin for septic abortion and the prevention of endotoxic shock*, *Obstet. Gynecol.*, 1971, 37, 474.
- MARINESCU V., CUTCUDACHE C., *Fibrinoliza*, Edit. Academiei, București, 1973.
- MARTIN J. N. et al., *Autoimmune thrombocytopenic purpura: Current concepts and recommended practices*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984, 150, 86.
- MENYÁSZ E., *Practica urgențelor obstetricale*, Edit. Dacia, Cluj, 1973, 173.
- MERGER et al., *Précis d'obstétrique*, Masson, Paris, 1979, 468—471.
- MERSKEY J. C., *Diagnosis and treatment of intravascular coagulation*, *Br. J. Haematol.*, 1968, 15, 523—526.

- MINTZ P. D., BLATT P. M. et al., *Antithrombin III in fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryoprecipitate depleted plasma*, Transfusion, 1979, 19, 597.
- MULDER I. JAY, *Amniotic fluid embolism: An overview and case report*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1985, 152, 430—435.
- NEGURĂ A., *Diagnosticul etiologic al hemoragiilor prin tulburări de coagulare în obstetrică*, Rev. Med. Chirur. Iași, 1983, 3, 497—502.
- NEGURĂ A., CERNEA N., *Utilitatea coagulogramei de profil obstetrical (CPO) în prevenirea riscului hemoragic prin tulburări de coagulare la naștere (profilul prenatal al hemostazei sanguine — CPO în cadrul consultațiilor prenatale)*, Al IX-lea Congres Naț. de Obst. și Ginecol., Craiova, 30 mai — 2 iunie 1984, 155—156.
- NEGURĂ A., CERNEA N., *Rolul coagulogramei de profil obstetrical (CPO) în stabilirea diagnosticului etiologic al hemoragiilor obstetricale prin tulburări de coagulare*, Al IX-lea Congres Naț. de Obst. și Ginec., Craiova, 1984, 158—163.
- NEGURĂ A., *Considerations sur le traitement obstétrical de l'hématome rétroplacentaire (HRP) à partir de l'observation clinique de 12 cas*, Rev. Franç., Gynéc. Obstét., 1990, 4, 117—312.
- NEGURĂ A., BUZEA T., *Studiu asupra ligaturilor bilaterale ale arterelor hipogastrice; executate profilactic după unele histerectomii hemostatice obstetricale*, Rev. Obstet. Ginecol. (Buc.), 1975, 4, 325—332.
- NEGURĂ A., *Études sur les ligatures hémostatiques obstétricales des artères utérines (LBA) et des artères hypogastriques (LBAH)*, Rev. Fr. Gynéc. Obstét., 1988, 83, 4, 271-279.
- NEGURĂ A., *Indications des ligatures bilaterales des artères utérines (LBAU) et des artères hypogastriques (LBAH) dans les hémorragies obstétricales refractaires*, accepté par Rev. Fr. Gynéc. Obstét., 1490.
- NOTELOVITZ M., *Painless abruptio placentae*, Obstet. Gynecol., 1979, 53, 270—272.
- OLLIERIC et al., *Les hématomas rétroplacentaires*, Rev. Prat., 1972, 22, 7, 1101—1111.
- PAGE E. W. et al., *Abruptio placentae. Dangers of delay in delivery*, Obstet. Gynecol., 1954, 3, 385—392.
- PALLIEZ R., DELECOUR M., *Hystérectomie sur utérus gravide (après le 6^e mois) et dans le post-partum*, Encyclopédie Méd.-Chir. (Obstétrique), Paris, 1962, 5, 5204 A¹⁰, 1—4.
- PATTERSON S. P. et al., *A maternal death associated with prostaglandin E₂*, Obstet. Gynecol., 1979, 54, 123.
- PERNOLL-MARTIN L., *Third — trimester hemorrhage*, in PERNOLL M., BENSON R. (eds.), *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment*, Appleton and Lange, Norwalk Connecticut / Los Altos California, 1987, chap. 22, 415—418.
- POPA G., *Sindroame hemoragice*, Edit. Medicală, București, 1973, p. 24—30 și 150—197.
- POPA G., *Actualități în hematologie*, Edit. Junimea, Iași, 1980, 131—151.
- POPA G., *Vademecum de urgențe medicale*, Edit. Medicală, București, 1982, 140—148.
- POPPA C., ENACHE FLORICA, *Homeostazia hemostazei*, in BERCEANU ȘT. (sub red.), *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, 181—217.
- POPPA C., *Sindroame hemoragice plasmatice*, in BERCEANU ȘT. (sub red.), *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, cap. 30, 829—865.
- PREUCEL W. R. et al., *Placental abruption and premature separation*, in SCIARRA J. (ed.), *Gynecology and Obstetrics*, 1984, II, chap. 33, 1—13.
- PRITCHARD J. A., BREKKEN A. L., *Clinical and laboratory studies on severe abruptio placentae*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1967, 97, 681.
- PRITCHARD J. A., MACDONALD P., *Williams' Obstetrics* 16th ed.), Appleton — Century—Crofts / New York, 1980, chap. 21, 487—526.
- RABY C., *Coagulations intravasculaires disséminées et localisées*, Masson, Paris, 1974.
- RAKE et al., *Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis*, Lancet, 1970, 1, 533

- RAND J. et al., *Hemorrhagic disorders in pregnancy*, in CHERRY S. et al., *Rowinsky and Guttmacher's medical and surgical and gynecologic complications of pregnancy*, Baltimore, Williams and Wilkins, 1985, chap. 21, 241—252.
- RAPAPORT S. I., in WILLIAMS et al. (eds.), *Hematology*, McGraw-Hill, New York, 1972, 1234.
- RATNOFF O. D., *Epsilon-aminocaproic acid — a dangerous weapon*, N. Engl. J. Med., 1969, 280, 1124—1125.
- ROBERTS H. R., CEDERBAUM J., *The liver and blood coagulation. Physiology and pathology*, Gastroenterology, 1971, 63, 1972.
- ROBERTS J. M., MAY J. W., *Consumptive coagulopathy in severe preeclampsia*, Obstet. Gynecol., 1976, 48, 163.
- ROSSIED. et al., *Coagulation and pregnancy*, in ANDREUCCI V. E. (ed.), *The kidney in pregnancy*, Martinus Nyhoff Publishing, Boston, 1986.
- SCHAEFER G., GRABER E., *Complications in obstetric and gynecologic surgery*, Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1981, p. 5—69 și 430—444.
- SCHIPPER H. G. et al., *Antithrombin III transfusion in disseminated intravascular coagulation*, Lancet, 1978, 1, 854—857.
- SHARP A. A., *Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation*, Br. Med. Bull., 1977, 33, 265—272.
- SHER G., *Pathogenesis and management of uterine inertia complicating abruptio placentae with consumption coagulopathy*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1977, 129, 164.
- SORIA J., SORIA C., *Intérêt du dosage des produits de dégradation du fibrinogène dans le diagnostic des syndromes de défibrination*, Gaz. Méd. France, 1973, 80, 36.
- SWEET L. R., *Septic abortion. Septic pelvic thrombophlebitis*, in SCIARRA J. (ed.), *Gynecol. and Obstet.*, Harper and Row Publishers, 1984, III, 39, 7—8.
- TALBERT L. M., BLATT P., *Disseminated intravascular coagulation in obstetrics*, in SCIARRA J. (ed.), *Gynecology and Obstetrics*, 1984, Harper and Row Publishers, III, cap. 18, 1—8.
- TALBERT L. M. et al., *Acquired coagulation defects of pregnancy including a case of a patient with hydatiform mole*, Obstet. Gynecol., 1961, 18, 69.
- THOMSON J. M., *Blood coagulation and hemostasis. A practical guide*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1980.
- TOURRIS H., HENRION R., DELECOUR M., *Abrégé illustré de gynécologie et d'obstétrique*, Masson, Paris, 1979, 325—331.
- TURPINI R. et al., *The nature and mechanism of the hemostatic breakdown in the course of experimental hemorrhagic shock*, J. Clin. Invest., 1959, 38, 53.
- VERMYLEN J., VERSTRAETE M., *L'Hémostase*, J. B. Baillière, 1981, chap. VII, 35—43 și 69—112.
- VISSCHER H., VISSCHER R., *Early and late postpartum hemorrhage*, in SCIARRA J. (ed.), *Gynecology and Obstetrics*, Harper and Row Publishers, 1984, II, cap. 88, 3.
- VOKAER R., *Obstétrique (Grandes syndromes)*, Masson, Paris, 1968, 17—25.
- WEISS A. E. et al., *Defibrination syndrome after intraamniotic infusion of hypertonic saline*, Amer. J. Obstet. Gynecol., 1972, 113, 868.
- WINTROBE M. et al., *Clinical hematology*, Lea and Febiger, Philadelphia, 1981, chap. 45, p. 1055—1070; chap. 52, p. 1213—1223.
- ZORN J. R., SAMAMA M., CONRAD J., *Fibrination and défibrination*, XXII^e Congrès National d'anesthésie et réanimation, Librairie Arnette, Paris, 1972, 85—95.
- ZORN J. R., *Hystérectomie sur utérus gravide*, Encyclopédie méd. chir. (Obstétrique), Paris, 1974, 5, 5104 A¹⁰.

V. ALTE SINDROAME HEMORAGICE PRIN DEFICIENȚE CÎȘTIGATE ALE FACTORILOR PLĂSMATICI AI COAGULĂRII

BOLILE SEVERE ALE PARENCHIMULUI HEPATIC

Bolile severe ale parenchimului hepatic pot provoca coagulopatii cîștigate, care pot fi depistate la consultația prenatală și nu sînt foarte rare. Este cunoscut că toți factorii coagulării, cu excepția factorului VIII, sînt sintetizați la nivelul celulei hepatice. Așa se explică de ce hepatita acută, hepatita cronică activă (agresivă), ciroza activă pot produce o reducere a sintezei acestor factori. Obișnuit, în boala hepatică scad factorii complexului protrombinic (factorii II, VII, IX și X), iar factorul VIII este crescut, deși calitativ poate fi anormal (Vermynen și Verstraete, 1981). Boala hepatică, prin deficiențele ei de biosinteză, determină rareori o scădere a fibrinogenului plasmatic (Wintrobe și colab., 1981).

Insuficiența hepatică gravă poate produce însă o hipofibrinogenemie, o scădere a nivelului factorului V (deficit de factor V dobindit), a antitrombinei, a antiplasminei și, astfel, poate favoriza CIVD și fibrinoliza patologică, care, la rîndul lor, prin procese de proteoliză pot accentua hipofibrinogenemia și scăderea factorilor V și VIII.

Prelungirea timpului de trombină poate fi produsă nu numai de hipofibrinogenemie și de prezența PDF, ci și de *disfibrinogenemia cîștigată*, o biosinteză aberantă a fibrinogenului, care apare în diferite forme de boală hepatică, dar mai ales în ciroză (Lane și colab, 1977).

Boala hepatică poate produce o deficiență a funcției de eliminare a PDF, care, rămînînd în circulație, împiedică coagularea prin acțiunea antitrombinică și antiagregantă a plachetelor. Acestea se petrec mai ales în ciroze și în atrofia galbenă acută a ficatului.

Trombocitopenia poate să apară în suferința hepatică fie în prezența unui CIVD, fie într-o stare de hipersplenism, fie din lipsă de acid folic. Suferința hepatică gravă, prin deficiențele de biosinteză a antitrombinei III (care este scăzută), are tendința de a

favoriza CIVD. În realitate, în mod obișnuit, *boala hepatică severă numai în asocierie cu un alt factor, ca infecția, șocul etc., poate determina o formă serioasă de CIVD cu hemoragie* (Wintrobe și colab., 1981).

În formele grave de icter prin hepatită virală, Merger și colab. (1979) arată că tulburări ale hemostazei (prăbușirea timpului Quick) sînt la originea hemoragiilor grave, mai ales a celor din perioada delivrenței. Uneori se produce o CIVD. Aceiași autori afirmă că delivrența este perioada periculoasă, deoarece hemoragia este frecventă și abundentă (chiar imediat după vindecare), agravînd astfel prognosticul.

Moldin și Johansson (1978) menționează că atrofia galbenă acută a ficatului se poate complica cu o CIVD, în cursul sarcinii.

Simptomatologie și diagnostic clinic

În pofida unor teste de coagulare preoperatorii normale, în cursul unor intervenții chirurgicale, fie ele chiar minore, poate să apară o hemoragie generalizată, neprevăzută și riscantă, prin *fibrinoliză acută patologică*. Aceasta din urmă este mai obișnuită în formele active de ciroză sau în hepatita cronică agresivă (Wintrobe și colab., 1981).

Diagnosticul de laborator este rezumat în tabelul nr. 5.

Tabelul nr. 5

Rezultatele probelor de laborator în hemoragiile prin tulburări de coagulare din cadrul bolii hepatice grave

PT	PTT	TT	Nr.PL	TS	PDF	F.V	F.VII	F.CVIII	F.I	F.IX
fp	fp	fp	fs	v	fc	s	s	c sau n	v	s

Notă. f — frecvent; p — prelungit; s — scăzut; c — crescut; n — normal; v — variabil.

După Wintrobe și colab. (1981).

Experiența clinică și de laborator a arătat că în caz de boală hepatică tulburarea gravă a probelor de coagulare survine mai rapid la femeia gravidă decît la cea negravidă (Vermylen și Verstraete, 1981). La gravidele cu boală hepatică trebuie executate probele de depistare ale CIVD.

Tratament profilactic și curativ

În vederea pregătirii pacientei hepatice pentru o intervenție chirurgicală, fie ea chiar minoră, sau pentru naștere ori cezariană sau în cazul cînd o hemoragie gravă este de cauză hepatică, devine nece-

sară creșterea nivelului factorilor de coagulare, care sînt obișnuit scăzuți într-o asemenea situație.

Biggs și Rizza (1984) consideră că acest aport de factori se poate realiza cel mai bine prin transfuzia de plasmă proaspătă congelată, care conține factorii I, II, V, VII, VIII, IX, X, AT III și antiplasmină. O doză de 10 — 15 ml/kg greutate corporală ar crește nivelul plasmatic al factorilor de coagulare suficient pentru a menține hemostaza. Chiar cu repetate transfuzii de plasmă proaspătă congelată adesea nu este posibil de a crește factorii coagulării la un nivel normal la paciențele cu afecțiune hepatică.

Vermeylen și Verstraete (1981) recomandă pentru pregătirea unei paciente hepatice în vederea unei proceduri chirurgicale administrarea preoperatorie, mai multe zile consecutiv, a cîte 1 l plasmă proaspătă congelată, la care se adaugă 5 000 U heparină subcutan la interval de 12 ore. Heparina în doze mici ar întări acțiunea anti-trombinei din plasma proaspătă congelată, care împiedică un consum plasmatic prea rapid al factorilor de coagulare.

După opinia lui Biggs și Rizza (1984), dacă există o trombocitopenie semnificativă, poate fi necesară transfuzia de plachete. Aceiași autori consideră că, la cele mai multe paciente cu boală hepatică, fibrinoliza nu are, probabil, o contribuție majoră la hemoragie. Întrucît CIVD complică în grade diferite multe forme de boală hepatică, utilizarea antifibrinoliticelelor nu poate fi recomandată în tulburări de sîngerare neprecizate ce apar în bolile hepatice.

În rarele cazuri de asociere dintre ciroză și sarcină, Alessandrescu și colab. (1976) recomandă corectarea intensă a tulburărilor de echilibru fluido-coagulant mai ales în ultimul trimestru. Aceiași autori indică nașterea pe căi naturale, cu evitarea soluțiilor de continuitate datorită riscului important de sîngerare în perioada a III-a și în lehuzia imediată.

HEMORAGIILE PROVOCATE PRIN TRATAMENT ANTICOAGULANT

În obstetrică, tratamentul anticoagulant cu heparină poate fi administrat în boala tromboembolică din cursul sarcinii, în retenția prelungită de făt mort, în avortul septic, în tratamentul CIVD, în embolia de lichidul amniotic, în incompatibilitatea transfuzională, pentru menținerea permeabilității cateterului intravenos etc. Aceste hemoragii sînt determinate fie prin heparinoterapie în apropierea imediată a nașterii, fie prin tratament prea precoce *postpartum* sau

postoperator cu heparină sau cu derivați ai dicumarinei, sau au fenil-indandionei, fie prin tratamentul anticoagulant supradozat. Cel mai adesea este vorba despre :

1. **Hemoragiile induse de tratamentul cu heparină** al maladiei tromboembolice din cursul sarcinii sau cel din perioada lehziei. Hemoragia poate apărea fie prin hiperheparinemie, datorată lipsei de supraveghere și de control biologic corect, fie prin administrarea prea precoce a heparinei (în primele zile de lehzie), când poate determina o hemoragie la nivelul plăgii de dezinserție placentară sau la nivelul suturilor chirurgicale, fie prin asocierea heparinei (chiar în doze normale) cu un medicament trombopatic, ca acidul acetyl-salicilic (aspirina).

Tratamentul cu heparină trebuie suspendat cu cel puțin 12 ore înainte de naștere sau de o intervenție chirurgicală (cezariana). În cazul administrării subcutanate a calciparinei, aceasta se elimină mai lent, efectele sale putând persista 2—3 zile, fapt de care trebuie să se țină seama; deci, se va suspenda cu 3 zile înainte de naștere sau de intervenția chirurgicală. Tratamentul cu heparină în lehzie se va relua cel mai precoce din a 4-a zi, cu prudență, control biologic și numai dacă este absolut necesar.

Biggs și Rizza (1984) menționează că cea mai importantă complicație a heparinoterapiei intravenoase este hemoragia, care se poate manifesta ca : sîngerare superficială, epistaxis, sîngerare gastro-intestinală sau genito-urinară, sîngerare retroperitoneală și hematoame ale unei plăgi.

Mant și colab. (1977) arată într-un studiu asupra heparinoterapiei intravenoase pentru tromboze venoase că 37% din pacienții tratați sîngerau, iar 13% dintre ei prezentau sîngerări importante. Paciente cu un defect hemostatic par să prezinte un risc crescut de sîngerare în cursul heparinoterapiei.

Leyvraz și colab. (1983) susțin că dozele mai mici de heparină pentru prevenția trombozei venoase, în cursul unui tratament chirurgical, par să aibă o incidență mai scăzută de sîngerare severă, deși hematoamele plăgii pot crea probleme.

În toate aceste condiții, dacă survine o hemoragie, tratamentul constă în : oprirea administrării heparinei ; neutralizarea heparinei din sînge prin administrarea intravenoasă lentă a 2—3 ml dintr-o soluție de sulfat de protamină dozată la 1 000 U antiheparină/ml (administrarea se poate repeta după 4—6 ore) (Merger și colab., 1979) ; tratamentul substitutiv (al sîngelui pierdut) prin transfuzie. Tratamentul de urgență cu sulfat de protamină pentru neutralizarea heparinei este necesar numai dacă bolnava face o hemoragie (Favre-Gilly, 1972). Dacă în cursul heparinoterapiei apare o hemoragie impor-

tantă, aceasta se poate datora supradozajului. Protamina administrată singură poate inhiba coagularea (efect anticoagulant) și poate antrena hemoragii în anumite circumstanțe. Deci, în caz de neutralizare a acțiunii heparinei se va evita cu grijă administrarea unei doze excesive de protamină.

În prospectul „Roche” se menționează că protamina se prezintă ca un clorhidrat de protamină:

- protamină 1000 Roche: 1 ml neutralizează 1000 UI heparină;
- protamină 5000 Roche: 1 ml neutralizează 5000 UI heparină.

Protamina este indicată pentru neutralizarea acțiunii heparinei în caz de hemoragii importante, consecutive administrării intravenoase sau subcutanate a acesteia. Cantitatea de protamină efectiv necesară depinde de cantitatea de heparină administrată și de timpul scurs de la injectare. Cînd concentrația sanguină a heparinei este necunoscută, se recomandă ca inițial să nu se administreze mai mult de 1 ml protamină intravenos. Modul cel mai sigur de a evita o administrare excesivă este cel de a injecta protamina numai pînă la normalizarea timpului de trombină. În cazurile rare în care este necesar să tratăm hemoragii provocate de heparină, se poate administra, de regulă, doza de protamină 1 000 corespunzătoare la 50 % din ultima doză de heparină injectată (prospect Roche).

2. Hemoragiile prin hipoprotrombinemie provocată de administrarea derivaților dicumarinei sau ai fenilindandionei. Derivații dicumarinei (trombostopul etc.) sînt contraindicați în cursul sarcinii, întrucît pot provoca hemoragii cerebro-meningee la făt, dar pot fi utilizați în cursul leuziei (Merger și colab., 1979), dacă pacienta nu alăptează.

Hemoragiile pot apărea fie în condițiile unui tratament prea precoce (în primele 3—4 zile de leuzie), fie prin supradozajul medicamentului (în lipsa unui control biologic corect), fie prin asocierea trombostopului cu aspirina, cu fenilbutazona, cu antibiotice cu spectru larg, fie prin administrarea drogului în perioada imediată postoperatorie (sau survenirea unei indicații operatorii în cursul unui tratament anticoagulant cu derivați ai dicumarinei, care sînt, de fapt, antivitamine K).

Hipoprotrombinemia prin tratament anticoagulant cu derivați ai dicumarinei poate fi corectată în 24 de ore prin suspendarea medicamentului și prin administrarea vitaminei K₁ în doză de 50—100 mg pe cale intravenoasă. Dacă în cursul unui tratament cu derivați ai dicumarinei survine o indicație operatorie și aceasta poate fi amînată 2—3 zile, tulburarea de coagulare va fi corectată prin administrarea vitaminei K₁. Dacă însă indicația operatorie este urgentă, trebuie să se recurgă imediat la administrarea fracțiunii coagulante PPSB

(protrombină=factor II+proconvertină=factor VII+factor Stuart =factor X + factor antihemofilic B=factor IX), care în doză de 0,3 —1 ml/kilb corp, în injectare intravenoasă directă și foarte lentă (5—10 min), corectează toți factorii ce lipsesc la un nivel suficient. Durata de acțiune este de 12—24 de ore, așa încât administrarea perfuziei cu PPSB trebuie repetată zilnic în primele zile postoperatorii (Merger și colab., 1979). În cazul asocierii tratamentului cu vitamina K₁ la primele două perfuzii zilnice cu PPSB, se poate evita administrarea în continuare a acesteia din urmă. Când hipoprotrombinemia nu este corectată de administrarea vitaminei K₁, aceasta indică prezența unei insuficiențe hepatice.

Hemoragiile pot apărea fie la nivelul suprafeței de dezinserție placentară, fie la nivelul plăgilor chirurgicale corect suturate. Tratamentul acestor hemoragii constă în: oprirea administrării medicamentului (se va ține seama că eliminarea lui se face lent și diferit după varietatea drogului și după starea rinichilor); hemostaza locală, când este posibilă, prin tampoane resorbabile îmbibate cu trombină (Merger și colab., 1979); administrarea intravenoasă a vitaminei K₁ în doză de 50 —100 mg; injectarea lentă intravenoasă, în caz de urgență, a fracțiunii coagulante PPSB; transfuziile cu singe conservat, care aduc o cantitate suficientă de protrombină, fiind astfel utile și chiar necesare.

SINDROMUL FIBRINOLITIC PRIMAR

(Fibrinoliza patologică primară)

Majoritatea autorilor (Wintrobe și colab., 1981, Biggs și Rizza, 1984 etc.) consideră că fibrinogenoliza este o consecință a activității plasminel libere în circulația generală. Fibrinogenoliza se realizează numai când capacitatea neutralizantă a antiplasminelor (inhibitorii fiziologici) este depășită și rămâne plasmină liberă în circulația generală.

Pentru desemnarea sindromului fibrinolitic primar se folosesc o serie de sinonime: fibrinogenoliză (Wintrobe și colab., 1981), hiperplasminemie primară (Biggs și Rizza, 1984), fibrinoliză primară (Biggs și Rizza, 1984; Kondi, 1981), sindrom fibrinolitic (Poppa, 1977; Butoianu și Nicoară, 1973).

Sindromul fibrinolitic primar este extrem de rar, iar Cornu și colab. (1973) susțin că în obstetrică nu se întâlnește niciodată. „Imensa majoritate a cazurilor de sindroame hemoragice fibrinolitice întâlnite în clinici sînt, de fapt, fibrinolize secundare CIVD” (Kondi, 1981) sau hiperfibrinolize secundare CIVD (Rossi și colab., 1986).

Ca **circumstanțe etiologice**, Butoianu și Nicoară (1973) consideră : stările patologice (nașterea laborioasă, cezariana etc.); intervențiile chirurgicale mari și laborioase; bolile hepatice cronice (mai ales ciroza), stresurile (activitatea fizică intensă, anxietatea, anoxia din nașterile laborioase). Poppa (1977) menționează intervențiile chirurgicale și obstetricale.

Wintrobe și colab. (1981) arată că fibrinogenoliza poate complica diferite stări patologice, dintre care cea mai obișnuită este boala hepatică severă, și intervențiile chirurgicale extensive. Aceiași autori consideră că fibrinogenoliza și fibrinoliza importantă rareori complică lechuzia imediată.

După Biggs și Rizza (1984), în ciroză, nivelele de activatori ai plasminogenului sînt crescute, iar nivelele de inhibitori ai fibrinolizei sînt reduse; totuși și contribuția fibrinolitice la hemoragie probabil că nu este majoră la cei mai mulți bolnavi cu boală hepatică.

Tabloul clinic la cele mai multe cazuri de fibrinogenoliză este asemănător cu cel din CIVD. În circumstanțe chirurgicale, fără a fi vorba de un defect de hemostază locală chirurgicală, apar brutal hemoragii abundente, fără cheaguri, din plagă, drenuri, la locul punctiilor venoase, în funcție de localizarea hemoragiei (epistaxis, hemoragii gastrointestinale, echimoze, hematoame mari, hemoragii uterine, cu sînge incoagulabil etc.).

Diagnosticul de laborator. Cheagul sanguin este mic, datorită hipofibrinogenemiei, și friabil (Butoianu și Nicolară, 1973; Florica Enache și Poppa, 1977; Poppa, 1977) sau sîngele este incoagulabil în fibrinoliza supraacută, datorită afibrinogenemiei (Poppa, 1981). Proba de sînge arată fie un sînge incoagulabil, chiar dacă se adaugă trombină, fie eritrocite sedimentate pe fundul eprubetei, iar cheagul mic, friabil, retractat și suspendat în partea superioară, se lizează (se redizolvă) în mai puțin de 30 min în forma severă (Butoianu și Nicoară, 1973). Numărul trombocitelor este normal. PTT, PT și TTr pot fi semnificativ prelungite datorită, mai ales, efectelor anticoagulante ale PDF (Wintrobe și colab., 1981).

Dacă fibrinoliza este persistentă și generalizată (hiperfibrinoliză sistemică), în sîngele circulant pot fi evidențiate mari cantități de plasmină prin probe ca :

— *Timpul de liză al cheagului euglobulinic (TLCE)*, numit și testul von Kaulla, în fibrinogenoliză este constant scurtat (Wintrobe și colab., 1981; Biggs și Rizza, 1984; Poppa, 1977; Butoianu și Nicoară, 1973; Raby, 1874 etc.). Plasmina liberă fiind prezentă, prin adăugare de EACA, timpul de liză al euglobulinelor este neafectat (Wintrobe și colab., 1981). Dacă TLCE este sub două ore, aceasta înseamnă că există un sindrom fibrinolitic, iar valorile sub

30 min indică o formă severă (Butoianu și Nicoară, 1973). Testul von Kaulla sensibilizat este o probă rapidă și sensibilă (Raby, 1974). Cu cât forma clinică este mai gravă, cu atât TLCE este mai scurt.

Punerea în evidență și dozarea PDF se realizează în ser și în urină. În practică sînt folosite metodele rapide, deși mai puțin sensibile. Astfel sînt testele imunologice, ca : testul aglutinării rapide de particule de latex (purtătoare de anticorpi anti-D și E) pe lamă, Thrombo-Wellcotest (Raby, 1974); testul de aglutinare latex și testul *Staphylococcus-clumping* (Kitay și colab., 1977); tehnica lui Ferreira (Kondi, 1981; Enache Florica și Poppa, 1977).

PDF sînt puternic crescuți în sindromul fibrinolitic primar. În fibrinogenoliză, testul de precipitare cu sulfat de protamină (test de paracoagulare) este negativ, fiind pozitiv numai în CIVD (Wintrobe și colab., 1981).

Diagnosticul diferențial se face între hiperfibrinoliza secundară CIVD și sindromul fibrinolitic primar. Clinic este foarte dificil de realizat. În imensa majoritate a cazurilor, hiperfibrinoliza este secundară CIVD, fibrinoliza primară fiind extrem de rară. Circumstanțele etiologice pot fi uneori evocatoare pentru CIVD sau pentru fibrinoliza primară (intervenții chirurgicale extinse, laborioase etc.), dar frecvent sînt greu de apreciat și neconcludente.

Diagnosticul diferențial de laborator. În fibrinoliza secundară CIVD, pe lângă scăderea factorilor I, V și VIII, TLCE poate fi variabil sau scurtat, PDF prezenți, dar există trombocitopenie și hipoprotrombinemie (Kondi, 1981), iar testele de paracoagulare pot fi pozitive.

În fibrinoliza primară, pe lângă scăderea factorilor I, V și VIII, se constată TLCE constant și puternic scurtat, PDF foarte crescuți, numărul trombocitelor și protrombina cu valori normale (Kondi, 1981), iar testele de paracoagulare sînt negative.

Acest diagnostic diferențial este foarte important, deoarece are implicații terapeutice, antifibrinoliticele putînd fi administrate numai în sindromul fibrinolitic primar și fiind contraindicate în fibrinoliza secundară CIVD.

Tratament. În producerea hemoragiei din fibrinogenoliză, factorii principali sînt, probabil, PDF și pentru acest motiv ar părea justificat tratamentul cu antifibrinolitice. Totuși, aceste medicamente prezintă riscuri în prezența CIVD (Wintrobe și colab., 1981).

Dacă sindromul fibrinolitic primar este confirmat pe baza circumstanței etiologice evocatoare, a timpului foarte scurtat de liză a cheagului euglobulinic, a creșterii intense a PDF, a tulburării de coagulare cu defibrinare etc., a numărului normal de plachete și a nivelului normal de factor II, a probelor de paracoagulare negative,

și CIVD poate fi exclusă, tratamentul cu EACA sau cu acid tranexamic este indicat (Biggs și Rizza, 1984), ceea ce se întâlnește extrem de rar.

Fibrinoliza secundară CIVD fiind un mecanism protector împotriva depunerilor de fibrină în microcirculație, în această stare tratamentul cu antifibrinolitice este contraindicat (Biggs și Rizza, 1984), adică în marea majoritate a cazurilor.

ANTICOAGULANȚII CIRCULANȚI

(Inhibitorii patologici ai coagulării)

Green (citată de Butoianu și Nicolară, 1973) consideră că „definiția anticoagulanților circulanți exclude inhibitorii (regulatorii) fiziologici ai mecanismului hemostatic, anticoagulanții terapeutici, agenții fibrinolitici și pe cei care produc defibrinare”. Kondi (1981) îi denumește „inhibitori patologici ai coagulării”.

Anticoagulanții circulanți pot apărea în oricare din fazele coagulării, dar mai frecvenți și mai importanți sînt cei care se interferează cu factorul VIII, întrucît produc manifestări hemoragice. Vermynen și Verstraete (1981) consideră că este vorba de o boală autoimună, care constă în producerea de autoanticorpi îndreptați, în general, împotriva factorului VIII și rar împotriva factorului V. Este cunoscut însă că hemofilia A (deficiența în factorul VIII) este o boală a bărbaților și că la femei nu este întâlnită decît în mod cu totul excepțional. Cele mai multe cazuri au apărut la bolnavi cu hemofilie severă și cu transfuzii în antecedente. La nehemofilice, anticoagulanții circulanți antifactor VIII pot apărea în *postpartum*, în boli autoimune, ca lupus eritematos, artrită reumatoidă, astm bronșic, colită ulceroasă, pemfigus, reacție alergică la penicilină, sulfamide etc. După nașteri normale sau după avorturi spontane se pot întîlni anticoagulanți circulanți ai primei faze a coagulării. Mai rar sînt observați în nefropatii, hepato-splenomegalii.

Simptomatologia clinică constă în sîngerări asemănătoare cu cele din hemofilie. Astfel apar echimoze, sîngerări mucoase, hematurie și mai rar epistaxis, hemoptizii, hematemeză, melenă, hemoragii pericardice, retroperitoneale, abdominale, retiniene, cerebrale.

Clinic, existența unui anticoagulant circulant se manifestă printr-o stare de hipocoagulabilitate sanguină, asociată cu un sindrom hemoragic foarte rezistent la terapia cu transfuzii de sînge proaspăt, plasmă proaspătă congelată sau derivate, care nu reușesc să corecteze anomalia de hemostază (Kondi, 1981).

Diagnosticul de laborator. Pentru stabilirea acestui diagnostic este necesară prezența unui specialist hematolog. Existența unui inhibitor patologic al primei faze a coagulării în sângele unei bolnave determină un timp de recalcifiere (timpul Howell) prelungit (normal : 1 min și 10 s — 2 min și 10 s), care nu poate fi corectat prin adaos de plasmă normală proaspătă. Dacă sângele, plasma, serul sau fracțiunile plasmatică ale unei bolnave împiedică coagularea singelui sau a plasmei sănătoase, atunci sângele bolnavei conține un anticoagulant circulant.

După Butoianu și Nicoară (1973), la nehemofilice (cazul pacienților din *postpartum*), existența anticoagulanților circulanți se evidențiază prin TP și PTT, care sînt mult prelungiți, și prin testul Howell în diluție, care dă o curbă caracteristică.

Enache Florica și Poppa (1977) arată că adăugarea de plasmă normală proaspătă la o plasmă care conține un anticoagulant circulant nu poate corecta alungirea timpului de cefalină al acestei plasme. Autorii consideră proba ca fiind foarte sensibilă și foarte mult utilizată.

Tratament. Michielis și colab. (1978) au raportat 27 de cazuri *postpartum* cu coagulopatie severă secundară la un anticorp ce inhibă factorul VIII. Trei dintre aceste cazuri au fost fatale, deși în această stare există remisiuni spontane. Ca tratament s-au administrat corticosteroizi și factorul VIII concentrat, dar cel mai util a fost crio-precipitatul.

Kondi (1981) arată că, atunci cînd anticoagulantul circulant este de tip antitromboplastinogen, tratamentul local cu trombină își păstrează în întregime valoarea, dacă este asociat cu compresiunea plăgii. În caz de hemoragie abundentă, același autor consideră că transfuzia de sânge este indispensabilă, întrucît realizează înlocuirea singelui pierdut, deși nu corectează hemostaza. În locul singelui, el preferă masă eritrocitară cu globul e roșii spălate.

Butoianu și Nicoară (1973) afirmă că exanghinotransfuzia poate fi eficientă, mai ales cînd se asociază cu factorul VIII concentrat.

În cadrul anticoagulanților circulanți, Kondi (1981), Popa (1973) etc. includ și *inhibitorii patologici ai celei de-a treia faze a coagulării*, care se pot întîlni în insuficiența hepatică. Kondi (1981) îi împarte în inhibitori ai trombinei (antitrombine patologice) și inhibitori ai conversiunii fibrinogenului în fibrină.

Antitrombinele patologice se caracterizează, în general, prin prelungirea timpului de trombină, precum și a timpului de recalcifiere și a timpului Quick. Dar prelungirea timpului de trombină poate fi determinată și de scăderea (sau creșterea) fibrinogenului. Dacă

timpul de trombină patologic crescut al plasmei bolnavei se corectează prin adaosul de plasmă normală proaspătă (în cantitate de cel puțin 1/10 din cantitatea de plasmă bolnavă), atunci această corecție exclude prezența unui anticoagulant circulant (Kondi, 1981; Rand și colab., 1985) și arată că timpul de trombină al plasmei bolnave este prelungit de lipsa sau deficiența unui factor de coagulare (de exemplu, fibrinogenul). Se poate afirma că plasma unei bolnave conține o antitrombină anticoagulantă numai atunci când este capabilă de a prelungi timpul de trombină al unei plasme normale proaspete. Astfel, Kondi recomandă să se facă amestecuri diferite (1/2, 1/4, 1/8 etc.) între plasma bolnavă și plasma normală, afirmând că plasma bolnavă mai concentrată va prelungi mai mult TTr al amestecului. Dacă TTr prelungit al plasmei bolnave cu anticoagulanți circulanți se normalizează prin adaosul de sulfat de protamină (într-o anumită concentrație), înseamnă că plasma bolnavă conține o antitrombină de tip heparinic, care a fost neutralizată de protamină. Dacă TTr prelungit al plasmei bolnave cu anticoagulanți circulanți nu se normalizează prin adaosul de sulfat de protamină, atunci plasma bolnavă conține o antitrombină de tip neheparinic.

Printre sindroamele hemoragice prin anticoagulanți circulanți (inhibitori patologici), Vermeylen și Verstraete (1981), Popa (1973) etc. includ și *inhibitorii polimerizării fibrinogenului în fibrină*, reprezentați de PDF, pe care unii autori (de exemplu, Popa, 1973) îi consideră drept antitrombina VI.

Wintrobe și colab. (1981) susțin că PDF sînt factorii cei mai importanți în producerea sîngerării în fibrinogenoliză.

BIBLIOGRAFIE

- ALESSANDRESCU D. și colab., *Biologia reproducerii umane*, Edit. Medicală, București, 1976, 551—554.
- ARIAS FERNANDO, *High-risk pregnancy and delivery*, C. V. Mosby Company, St. Louis, 1984, 362.
- BIGGS R., RIZZA C. R., *Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984, p. 302—303, 438—440 și 475.
- BUTOIANU E., NICOARĂ ȘT., *Vademecum hematologic*, Edit. Medicală, București, 1973, p. 394 și 407—409.
- CORNU P. et al., *CIVD aiguë en milieu obstétrical. Étude de 9 cas. Critères diagnostiques, attitude thérapeutique*, Sem. Hôp. (Paris), 1973, 49, 1419—1428.
- ENACHE FLORICA, POPPA C., *Explorarea de laborator a hemostazei și fibrinolizei*, în BERCEANU ȘT. (sub red.), *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, 981—1000.
- FAVRE-GILLY J., *Fibrination et défibrination (acquisitions récents)*, XXII^e Congrès National d'anesthésie et réanimation, Paris, Librairie Arnette, 1971, 21—46.

- KITAY D. et al., *Coagulation defects*, in DANFORTH D. (ed.), *Obstetrics and Gynecology*, Medical Department Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1977, chap. 34, 672—690.
- KONDI V., *Laboratorul clinic — Hematologie*, Edit. Medicală, București, 1981, p. 329—333 și 405—418.
- LANE et al., *Acquired dysfibrinogenemia in acute and chronic liver disease*, Brit. J. Haematol., 1977, 35, 301—308.
- LEYVRAZ et al., *Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis*, N. Engl. J. Med., 1983.
- MANOLESCU E. și colab., *Produse farmaceutice folosite în practica medicală*, Edit. Medicală, București, 1975, 608.
- MANT et al., *Haemorrhagic complications of heparin therapy*, Lancet, 1977, I, 1133—1135.
- MERGER R. et colab., *Précis d'obstétrique*, Masson, Paris, 1979, 468—471.
- MICHIELIS et al., *Factor VIII inhibitor postpartum*, Scand. J. Haematol., 1978, 20, 97.
- MOLDIN P., JOHAMSSON O., *Acute fatty liver of pregnancy with disseminated intravascular coagulation*, Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1978, 57, 179.
- POPA G., *Cum tratăm sindroamele hemoragice*, Edit. Medicală, București, 1973, 219—224.
- POPA G., *Vademecum de urgențe medicale*, Edit. Medicală, București, 1981, 329—333.
- POPPA C., *Sindroame hemoragice plasmalice*, in BERCEANU ȘT. (sub red.), *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, 865.
- RABY C., *Coagulations intravasculaires disséminées et localisées*, Masson, Paris, 1974.
- RAND J. et al., *Hemorrhagic disorders in pregnancy*, in CHERRY H. SHELDON and colab. (eds.), *Rowinsky and Guttmacher's medical, surgical and gynecologic complications of pregnancy*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1985, 243.
- ROSSI E. et al., *Coagulation and pregnancy*, in ANDREUCCI V. E. (ed.), *The kidney in pregnancy*, Martinus Nyhoff Publishing, Boston, 1986.
- VERMYLEN J., VERSTRAETE M., *L'Hémostase*, Baillière, Paris, 1981, p. 91—96 și 112.
- WINTROBE M. et al., *Clinical hematology*, Lea and Febiger, Philadelphia, 1981, chap 51, p. 1211—1222 și 1228—1229.

VI. SINDROAME HEMORAGICE PRIN DEFICIENȚE EREDITARE ALE FACTORILOR PLASMATICI AI COAGULĂRII (Coagulopatii plasmatice ereditare)

Coagulopatiile plasmatice ereditare sînt foarte rare, dar pot fi depistate la consultațiile prenatale. Deși s-au descris mai mult de 30 de coagulopatii ereditare, ele sînt excepțional de rare. Dintre acestea, mai posibil de întîlnit la gravide, în ordinea frecvenței descrescînde, sînt: boala von Willebrand, hemofiliile și alte coagulopatii.

BOALA VON WILLEBRAND

După Arias (1984), boala von Willebrand este cea mai obișnuită coagulopatie plasmatică ereditară (deficiență ereditară de factor de coagulare). Maladia afectează în mod egal ambele sexe, frecvența ei fiind de 1/100 000.

Boala von Willebrand este o coagulopatie ereditară, caracterizată prin TS prelungit, număr de plachete normal, tulburări ale adezivității plachetare, scăderea agregării plachetare indusă de ristocetin, reducerea variabilă în activitate a factorului VIII C (factor antihemofilic, cu activitate procoagulantă, a cărui scădere poate fi evidențiată prin prelungirea APTT) și diminuarea ori absența factorului VIII R: Ag — „related antigen” (factorul von Willebrand). În forma obișnuită se manifestă clinic prin hemoragii ale mucoaselor, ca epistaxis, hematemeză, melenă și meno-metroragie rebelă. Hemoragiile după extracții dentare, traumatisme și intervenții chirurgicale pot fi importante. Cea mai frecventă complicație este sîngerarea în cursul travaliului, a delivrenței sau în *postpartum*, cînd hemoragiile pot fi foarte grave.

Diagnosticul este suspicionat cînd în antecedentele personale și familiale se înregistrează hemoragii importante la proceduri chirurgicale, fără a fi vorba despre defecte de hemostază sau vreo altă cauză locală. *Diagnosticul* este precizat prin probe de laborator, și

anume : TS, un număr normal de plachete, scăderea agregării plachetare indusă de ristocetină (care este capabilă de aglutinarea plachetelor numai în prezența factorului von Willebrand), descreșterea adezivității plachetare la mărețele de sticlă, reducerea factorilor VIII C și VIII RA (Sorosky și colab., 1980), dozajul cantitativ al cofactorului ristocetin (Vermynen și Verstraete, 1981).

Factorul von Willebrand poate fi măsurat indirect, prin observarea capacității plasmei pacientei de a aglutina plachetele (spălate) în prezența ristocetinei (activitatea factorului von Willebrand), sau poate fi măsurat direct, prin metode radioimunologice (Arias, 1984).

TS prelungit este determinat de lipsa, deficiența sau anomalia funcțională a factorului von Willebrand. Diagnosticul de boală trebuie suspectat la orice gravidă cu TS prelungit, cu număr normal de plachete și cu PTT prelungit.

Întrucît boala von Willebrand poate fi confundată clinic cu hemofilia A, este necesar un **diagnostic diferențial** între aceste două boli (tabelul nr. 6, după Vermynen—Verstraete, 1981, modificat).

Tabelul nr. 6

Diagnosticul diferențial între boala von Willebrand și hemofilia A

Probe de laborator	boala von Willebrand	Hemofilia A
Nr. plachetelor	N	N
TS	mai mare de 10 min	N
PTT	prelungit	prelungit
Activitatea procoagulantă a f. VIII C	slabă	slabă
Cofactor ristocetin	cobori!	normal
Factor VIII R : Ag	scăzut	normal

La cele mai multe paciente, în cursul sarcinii există o creștere paralelă de factor VIII C și factor VIII R : Ag, ajungîndu-se la nivelul maxim la termen (Bonnet și colab., citați de Rand și colab., 1985). De aceea, multe paciente cu forme moderate și ușoare ale bolii von Willebrand nu au nevoie de tratament.

Gravidele cu boala von Willebrand care avortează sau nasc prematur pot avea nevoie de tratament de corecție, întrucît la aceste vârste de sarcină nivelul de factor VIII C și factor VIII R : Ag poate să nu fie încă suficient de ridicat (Rand, 1985).

Din cele 17 gravide cu boala von Willebrand raportate de Noller și colab. (1973), o pacientă a prezentat hemoragie în cursul travaliului

și patru — hemoragii *postpartum* (trei dintre acestea din urmă aveau nivelul scăzut de factor VIII C în momentul nașterii).

Hill și Taylor (1968) raportează și ei despre asemenea hemoragii grave în *postpartum*.

La paciențele cu boala von Willebrand trebuie să se facă în tot cursul sarcinii determinări repetate ale TS și ale nivelurilor de factor VIII C și factor VIII R : Ag. Atunci cînd nivelul plasmatic al factorului VIII C este de 60 % sau mai mult, obișnuit TS este normal și, întrucît nu ne așteptăm la hemoragie, există siguranța nașterii pe cale vaginală. Paciențele care au deficiențe continue ale factorului VIII C (sub 60 %) și ale factorului VIII R : Ag vor avea nevoie de tratament (Sorosky și colab., 1980).

După experiența lui Muthiswamy și Miotti (1977), TS prelungit nu este un indicator fidel al severității bolii ; numai nivelele de factor VIII sînt indicatori valoroși.

Tratament. După Arias (1984), dacă concentrația factorului von Willebrand (f. VIII R : Ag) la sfîrșitul sarcinii este mai mică decît 30 %, pacienta trebuie tratată cu crioprecipitat, pentru a preveni apariția unei sîngerări anormale.

Tratamentul în cursul sarcinii este rareori necesar, însă FFP și crioprecipitatul trebuie întotdeauna să fie imediat disponibil pentru administrarea în caz de hemoragie neprevăzută (Hybard Bryan, 1988).

Noller și colab. (1973) au propus pregătirea profilactică prenatală (la începutul travaliului) sau preoperatorie pentru cezariană a gravidelor cu boală von Willebrand, utilizînd crioprecipitatul sau plasma proaspătă congelată și continuînd tratamentul timp de 5—7 zile *postpartum*.

Dacă activitatea factorului VIII este foarte scăzută, Pritchard, MacDonald (1980—1981) și Kelly (1981) recomandă o bună pregătire prenatală cu crioprecipitat, iar ultimul autor indică în plus transfuzia de plachete.

Butoianu și Nicoară (1982) recomandă ca terapia de înlocuire specifică să se facă cu plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat și factorul VIII concentrat. Doza este de 12,5 ml/kg/24 ore plasmă sau echivalente. Perfuziile se vor face la interval de 6 ore în primele 24 de ore, iar apoi la interval de 12 ore pînă la 6 zile. Pentru corectarea preoperatorie a maladiei von Willebrand, prima perfuzie trebuie administrată cu o zi înainte, pentru a avea cînd să se realizeze sinteza de factor VIII. În caz de urgență, pentru a corecta imediat deficitul bolnavei, trebuie să se administreze cantități suficiente de factor VIII (sub forma diferitelor preparate).

La gravidele cu boală von Willebrand, terapia de înlocuire poate fi necesară în hemoragiile importante, în avortul spontan sau terapeutic, în pregătirea preoperatorie pentru cezariană sau altă intervenție chirurgicală, în deficiența de factor VIII C, care nu ajunge la termen la un nivel satisfăcător (Horger, 1984).

Tratamentul preferabil este perfuzia cu crioprecipitat, 1 pungă/10 kg/zi, care conține cea mai mare cantitate de factor VIII din plasmă și care duce la „sinteza de nou factor VIII” (Horger, 1984). O altă formă de tratament este aceea prin perfuzii de plasmă proaspătă congelată. Dar, la cele mai multe paciente cu boală von Willebrand, chiar perfuzia cu cantități mici de plasmă proaspătă normală (10 ml/kg/zi) va realiza nivelele hemostatice de factor VIII C.

Medicamentele cu acid salicilic și derivatele lor, care prelungește TS, și cele cu dextran, care scad adezivitatea trombocitelor, sînt contraindicate. Injecțiile intramusculare vor fi evitate, deoarece pot provoca hematoame importante (Butoianu și Nicoară, 1982).

Calea preferată de naștere este cea vaginală, cu recomandarea de a se evita traumatismele (plăgile) canalului genital inferior. La gravidele cu boală von Willebrand și cu nivel hemostatic satisfăcător de factor VIII C se poate executa la nevoie cezariana, fără a avea complicații hemoragice (Muthuswamy și Miotti, 1977). Întrucît boala este ereditară, nou-născutul va fi investigat în direcția unei posibile coagulopatii.

Muthuswamy și Miotti (1977) raportează cazul unei gravide cu boală von Willebrand care avea TS prelungit peste 30 min, dar nivelele de factor VIII C și factor VIII R : Ag erau crescute. Fără nici o pregătire profilactică preoperatorie cu preparate ce conțin factorul VIII, gravida a suportat cu succes cezariana, fără a avea vreo problemă hemoragică intra- sau postoperatorie.

În lehoză sau în perioada postoperatorie, factorul VIII C va fi monitorizat zilnic, timp de 7 zile, cu scopul de a-l menține la un nivel de 25 % sau mai mult (Horger, 1984) prin perfuzii suplimentare cu crioprecipitat.

HEMOFILIIILE

Hemofiliile sînt excepțional de rare la femei.

HEMOFILIA A

Hemofilia A, caracterizată printr-o deficiență sau anomalie a factorului VIII, este o boală ereditară, transmisă de mama purtă-

toare (transmițătoare) la copii de sex masculin (aproape întotdeauna). În mod excepțional de rar, hemofilia A a fost găsită și la femei (al căror tată este hemofilic și a căror mamă era o purtătoare-transmițătoare).

Israels și colab. (citați de Teodorescu și colab., 1977) raportează o gravidă hemofilică, care, la naștere, a prezentat o hemoragie foarte mare, ce a necesitat histerectomie. Whissell și colab. (1965) au comunicat în anul 1965 un alt caz de hemofilie A la femeie. *Din cauza excepționalei rarități nu există studii asupra asocierii hemofiliei A cu sarcina. Unii specialiști consideră că și cazurile raportate nu au fost altceva decât boală von Willebrand.* Pentru purtătoarele (transmițătoarele) de deficiențe de factori VIII și IX, hemoragia nu este o problemă.

Diagnosticul se suspectează când PTT este prelungit și PT normal și se confirmă prin dozarea factorului VIII, care arată nivel scăzut.

Tratamentul constă în transfuzie de preparate antihemofilice, ca sângele proaspăt siliconat, plasma nativă proaspătă sau proaspătă și congelată, plasma antihemofilică liofilizată, crioprecipitatul, globulina antihemofilică pură concentrată.

HEMOFILIA B

Hemofilia B (boala Christmas), foarte asemănătoare clinic cu hemofilia A, este extrem de rară la femei și se caracterizează printr-o deficiență a factorului IX. Hemofilia B nu a fost raportată ca o complicație a sarcinii. Transmițătoarele cu un nivel plasmatic foarte scăzut de factor IX pot avea manifestări hemoragice. Nivelele plasmatice peste 25 % sînt obișnuit hemostatice.

Diagnosticul se suspectează când PTT este prelungit și PT normal și se confirmă prin dozarea factorului IX, care arată un nivel scăzut.

Ca **tratament**, în caz de hemoragie importantă se pot administra concentrate de factor IX (Biggs și Rizza, 1984) sau plasmă proaspătă congelată. De astfel, factorul IX este mai stabil *in vitro* și chiar sângele integral conservat la 4°C conține 80—90 % din cantitatea originală de factor IX.

ALTE COAGULOPATII

Asocierea sarcinii cu alte coagulopatii decît cele descrise a fost comunicată foarte rar. Totuși, Rapaport și colab. (1961) raportează nouă femei cu deficiențe de factor XI (PTA) la care s-a asociat sarcina, dar nu menționează complicații hemoragice.

Saidi și colab. (1979) au constatat că lipsa totală a factorului XII nu provoacă complicații hemoragice în cursul sarcinii.

Pacientele cu deficiența factorului V, confirmată prin dozarea acestui factor, care a fost descrisă ca „parahemofilie” (forma ereditară), dacă prezintă hemoragie vor fi tratate cu plasmă proaspătă congelată, în doze de 10—20 ml/kg la fiecare 12 ore, factorul V fiind labil, iar în forma cîștigată, care este mai frecventă, se adaugă tratamentul bolii de bază (hepatopatia, CID). Dacă totuși, există hemoragii prin deficiența altor factori ai coagulării, tratamentul se va face cu plasmă proaspătă sau cu plasmă proaspătă congelată.

BIBLIOGRAFIE

- ARIAS FERNANDO, *High-risk pregnancy and delivery*, C. V. Mosby Company, St. Louis 1981, 140.
- BIGGS R., RIZZA C. R., *Human blood coagulation. Haemostasis and thrombosis*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984, 136—137.
- BUTOIANU E., NICOARĂ ȘT., *Coagulopatiile*, în R. PAUN (sub red.), *Terapeutica medicală*, Edit. Medicală, București, 1982, 92—100.
- HIBBARD B., *Principles of obstetrics*, Butterworths, London, 1988, 268 și 673—675.
- HILL C., TAYLOR J., *Journal Obstet. Gynecol.*, Brit. Cwlth., 1968, 75, 453.
- HORGER E., *Disorders of hemostasis*, în SCIARRA J. (ed.), *Gynecology and obstetrics*, Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1984, III, chap. 17, 9—10.
- ISRAELS M. C. et al., *Lancet*, 1951, I, 1375.
- KELLY J., *Postpartum hemorrhage*, în SCHAEFER G., GRABER E. (eds.), *Complications in obstetric and gynecologic surgery*, Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1981, 64.
- MUTHUSWAMY K., MIOTTI A., *Von Willebrand's disease and pregnancy*, *Obstet. Gynecol.*, 1977, 49, 244—247.
- NOLLER K. L. et al., *Von Willebrand's disease in pregnancy*, *Obstet. Gynecol.*, 1973, 41, 865.
- PRITCHARD J. A., MACDONALD P., *Williams' Obstetrics*, 16th ed., Appleton-Century-Crofts/ New York, 1980—1981, 728—730.
- RAND J. et al., *Hemorrhagic disorders in pregnancy*, în CHERRY S. et al. (eds.), *Rosowsky and Guttmacher's medical, surgical and gynecologic complications of pregnancy*, Williams and Wilkins, Baltimore—London, 1985, 248—250.
- RAPAPORT S. I. et al., *The mode of inheritance of PTA deficiency. Evidence for the existence of major PTA deficiency and minor PTA deficiency*, *Blood*, 1961, 18, 149.
- SAIDI P. et al., *Effect of factor XII deficiency on pregnancy and parturition*, *Thromb. Haemost.*, 1979, 41, 523.
- SOROSKY et al., *Von Willebrand's disease complicating second trimester abortion*, *Obstet. Gynecol.*, 1980, 55, 253.
- TEODORESCU E. și colab., *Fiziologia și fiziopatologia reproducerii umane*, Edit. Medicală, București, 1977, 498—517.
- VERMYLEN J., VERSTRAETE M., *L'Hémostase*, J. B. Baillière, Paris, 1981, 61—63.
- WHISSELL D. Y. et al., *Hemophilia in a woman*, *Am. J. Med.*, 1965, 38, 119.
- ZIMMERMAN T. S. et al., *The factor VIII abnormality in severe von Willebrand's disease*, *N. Engl. J. Med.*, 1979, 301, 1307.

VII. SINDROAME HEMORAGICE PRIN PATOLOGIE TROMBOCITARĂ

CLASIFICĂRI

Majoritatea autorilor consideră că se poate vorbi de trombocitopenie atunci când numărul plachetelor este sub $100\,000/\text{mm}^3$. TS devine progresiv prelungit când numărul plachetelor scade sub $75\,000/\text{mm}^3$. Purpura spontană este rară când numărul plachetelor este mai mare de $30\,000/\text{mm}^3$, iar sîngerarea chirurgicală excesivă (profuză) survine rar când numărul de plachete este peste $50\,000/\text{mm}^3$. Merger și colab. (1979) le denumesc sindroame hemogenice sau purpurice prin trombocitopenie.

Wintrobe și colab. (1981) prezintă o clasificare etiologică a trombocitopeniilor, care cuprinde: 1) *varietăți „primare”*, dintre care cea mai importantă este purpura trombocitopenică (idiopatică) sau imunologică (PTI) sau autoimună (PTA); 2) *varietăți „secundare”* sau simptomatice, în care sînt incluse majoritatea celorlalte trombocitopenii.

Trombocitopenia poate fi rezultatul următoarelor mecanisme: 1) producerea deficitară a plachetelor; 2) distrugerea accelerată a acestora; 3) pierderea plachetelor prin hemoragie și transfuzia masivă cu sînge conservat (deficiar în plachete); 4) distribuția anormală a plachetelor (sechestrarea splenică — hipersplenism). Mecanismele 2 și 3 sînt cele mai obișnuite întîlnite în cursul sarcinii.

Clasificarea etiopatogenică schematică a trombocitopeniilor (după Wintrobe și colab., 1981; Vermynlen și Verstraete, 1981; Wisch și Troy, 1985; Horger, 1984 etc. modificat):

1. Trombocitopenii prin deficit de producere plachetară (de origine medulară, centrală):

— agenți chimici și medicamente (cloramfenicol) care suprimă activitatea măduvei osoase, în general (anemia aplastică etc.);

— agenți chimici și medicamente care suprimă selectiv producerea de megakariocite (clorotiazidele, hormonii estrogeni, etanolul etc.);

— hipoplazie medulară prin anemii megaloblastice, prin deficiență de acid folic sau vitamina B₁₂;

— distrugerea măduvei osoase prin iradiere sau infecție;

— tulburări infiltrative medulare, maligne sau nemaligne.

2. Trombocitopenii prin accelerarea distrugerii plachetelor (de origine periferică). Acestea sînt cele mai obișnuite cauze de trombocitopenie în cursul sarcinii:

— *Distrugerea accelerată prin procese neimunologice:* trombocitopenia din cadrul CVID (toate complicațiile și circumstanțele obstetricale care pot cauza CVID); trombocitopenia din cadrul unei septicemii cu bacterii Gram-negative; trombocitopenia asociată cu eclampsie; trombocitopenia asociată cu unele infecții acute; trombocitopenia asociată cu unele boli de ficat; trombocitopenia din procesele microangiopatice: purpura trombotică trombocitopenică (TTP) și sindromul uremic hemolitic, trombocitopenia asociată cu uremia; trombocitopenia alcoolică.

— *Distrugerea accelerată prin procese imunologice:* purpura trombocitopenică autoimunitară (maladia Werlhof), PTI sau PTA (este o trombocitopenie primară); trombocitopenie alergică prin medicamente ce induc formarea de anticorpi; trombocitopenie prin formarea de izoanticorpi, după transfuzii de sînge sau prin incompatibilitate feto-maternă; trombocitopenie prin reacții alergice, anafilactice; trombocitopenii prin afecțiuni autoimune: anemii hemolitice, hipertiroidism, lupus eritematos diseminat.

3. Trombocitopenii după transfuzii masive cu sînge conservat (pierdere de plachete). Într-o hemoragie masivă, sîngele pierdut este bogat în plachete vii și funcționale, iar transfuziile masive de înlocuire aduc obișnuit sînge conservat sărac în plachete și în factorii V și VIII. Astfel rezultă trombocitopenia. Dacă hemoragia și transfuzia masivă pot fi prevăzute, atunci se poate preveni plachetopenia prin administrarea unei unități de sînge proaspăt (500 ml) și a unei unități de plachete la fiecare cinci unități (2 500 ml) de sînge conservat.

4. Trombocitopenii prin distribuția anormală a plachetelor (sechestrarea splenică — hipersplenism). Dacă, în mod normal, splina conține aproximativ o treime din masa plachetară, în splenomegalii (ciroze, limfoame, boala Gaucher) splina poate depozita circa 90 % din această masă, rezultînd astfel o trombocitopenie. Cum bolnavele cu splenomegalii au un grad mic de fertilitate, aceste trombocitopenii sînt rare în obstetrică.



Medicamentele ce pot induce o trombocitopenie prin mecanism alergic sau printr-un mecanism necunoscut, (după Horger, 1984; Wisch și Troy, 1985; Wintrobe și colab., 1981; Vermynen și Verstraete 1981 modificat) sînt :

- substanțe antibacteriene : penicilină, ampicilină, cefalotin, cloramfenicol, eritromicină, oxitettraciclină, rifampicină, streptomycină, cotrimoxazol (biseptol), sulfamide, izoniazidă, PAS, lincomicină ;

- antiinflamatoare nesteroidice, analgezice, antireumatismale : aspirină (acid acetilsalicilic), paracetamol, fenacetină, fenilbutazonă, indometacin etc. ;

- anticoagulante : heparina ;

- diuretice : furosemid, tiazide (clorotiazida), spironolactonă, acetazolamidă ;

- substanțe psihotrope : fenobarbital, fenotiazine, clorpromazină, prometazină, diazepam, meprobam ;

- antihipertensive : rezerpină, hidralazină, metildopa, propranolol ;

- medicamente cardiace : digitoxină, digitală, chinidină, procainamidă ;

- diverse : ergot, antihistaminice, meperidină (mialgin), anestezice locale, lidocaină, codeină, prednison, insulină, chinină, estrogeni, cimetidină, insecticide, alcool.

Medicamentele ce produc trombostenia (după Horger, 1984; Rand și colab., 1985; Wintrobe și colab., 1981; Vermynen și Verstraete, 1981; Popa G., 1981 etc. modificat) sînt :

- antiinflamatoare nesteroidice, analgezice : aspirină și analgezicele ce conțin acid acetilsalicilic ; paracetamol, amidopirină, fenilbutazonă, indometacin ; anticoagulante : heparină ; antihistaminice : prometazină ; anestezice locale : procaină, xilocaină ; fenotiazină : clorpromazină, propranolol ; diazepam ; dipiridamol ; prostaglandine ; macrodex ; cofeină.

Arias (1984) atrage atenția asupra anomaliilor plachetare, care pot fi detectate prenatal, în caz de preeclampsie, purpură trombocitopenică imună.

INVESTIGAȚII

În vederea stabilirii diagnosticului etiopatogenic și a terapiei sînt necesare o serie de investigații clinice și de laborator (Enache Florica și Poppa, 1977; Butoianu și Nicoară, 1973; Horger, 1984; Wisch și Troy, 1985; Wintrobe și colab., 1981; Vermynen și Verstraete, 1981 etc.).

Din **interogatoriu** poate reieși : a) dacă bolnava a ingerat medicamente care pot induce o trombocitopenie (de origine centrală sau periferică) sau o trombocitopatie (trombastenie); b) dacă a fost expusă la agenți fizici, chimici, toxici; c) dacă a avut o infecție recentă (mai ales septicemie cu germeni Gram-negativi); d) dacă a făcut recent transfuzie sau dacă a avut o hemoragie foarte mare, urmată de transfuzii masive cu sânge vechi; e) dacă a avut recent o reacție alergică sau anafilactică.

Examenul clinic obiectiv poate stabili : a) existența purperei etc.; b) afecțiuni care pot favoriza apariția unei CID (preeclampsia — eclampsia, apoplexia utero-placentară, retenția prelungită de făt mort, avortul septic etc); c) o infecție acută prezentă (mai ales septicemie cu germeni Gram-negativi); d) aspectul clinic de preeclampsie, care poate ascunde o TTP; e) splenomegalia; f) adenopatia etc.; g) alte afecțiuni care pot explica apariția unei trombocitopenii secundare : anemii hemolitice, hipertiroidii, lupus eritematos disseminat etc.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR

Investițiile de laborator sînt utile atît pentru confirmarea datelor clinice, cît și pentru realizarea diagnosticului diferențial și a diagnosticului etiopatogenic al trombocitopeniilor. Astfel :

1. **Numărul de plachete** (Nr. PL./mm³) se stabilește prin metode clasice de laborator.

2. **Frotiul de sânge periferic** este esențial pentru confirmarea numărului plachetelor și pentru aprecierea morfologiei acestora (a se vedea aprecierea rapidă, orientativă, a numărului de plachete prin metoda frotiului sanguin periferic colorat cu MGG (Kitay și colab., 1977; Butoianu și Nicoară, 1973; Hibard, 1983 etc.). Același frotiu evidențiază și modul de repartizare a trombocitelor, grupate sau izolate (vezi cap. IX : Trombocitopeniile).

Este cunoscut că plachetele mici au putere hemostatică scăzută, iar trombocitele mai mari (megatrombocite) și mai dese sînt mai eficiente pentru hemostază. Numărul megatrombocitelor se corelează cu masa megakariocitară din măduvă și, astfel, poate constitui un indice de producere plachetară. Dacă frotiul sanguin cu un număr mic de plachete are multe megatrombocite, aceasta înseamnă că producerea plachetară este stimulată și că are loc distrugerea plachetară excesivă în sângele periferic (Wisch și Troy, 1985).

În prezența trombocitopeniei, existența de globule roșii traumatizate, sub formă de schistocite și fragmentocite, poate semnifica o CID. o purpură trombotică trombocitopenică, o preeclampsie sau alt proces microangiopatie. Schistocitele nu se găsesc în trombocitopenia imună — PTI (Wisch și Troy, 1985).

3. Dacă trombocitopenia este confirmată, se recurge la **examinarea măduvei osoase** prin puncție sternală, care poate preciza dacă plachetopenia este determinată de o deficiență de producere (un număr scăzut de megakariocite în măduva osoasă) sau de un proces periferic de distrugere accelerată, de pierdere sau de sechestrare splenică (un număr normal sau crescut de megakariocite în măduva osoasă).

4. **Hemoleucograma.** În prezența unui număr normal sau crescut de megakariocite în măduva osoasă, o trombocitopenie izolată înseamnă, cel mai probabil, distrugerea accelerată a plachetelor în singele periferic. Dacă trombocitopenia este asociată cu leucopenie și anemie (adică există o pancitopenie), diagnosticul cel mai probabil este acela de distribuție anormală, de sechestrare, cel mai adesea splenică (hipersplenism) (Horger, 1984).

5. Testele hematologice care pot evidenția o CID.

6. Testele pentru evidențierea unui lupus eritematos diseminat.

7. Pentru a aprecia **funcția plachetelor**, cele mai multe laboratoare preferă metoda Ivy de determinare a TS sau una din variantele acesteia (Kitay și colab., 1977).

Metoda Ivy realizează o incizie de 1 cm lungime la 1 mm profunzime la antebraț, după punerea unui manșon (aparat de tensiune arterială), umflat la 4 cm Hg. Cu o hîrtie de filtru se absorb picăturile de sînge din incizie din 30 în 30 de secunde. Timpul normal este de 4—8 min. TS patologic este mai mare de 10 min. Metoda Ivy este utilă, printre altele, și pentru investigarea bolii von Willebrand, precum și a trombopatiei și trombasteniei (în grupul acestor boli, după metoda Ivy, TS este prelungit, iar numărul de trombocite este normal). În acest grup de boli congenitale ereditare există antecedente hemoragice personale și familiale.

Samama (1972) atrage atenția că TS poate fi prelungit și în caz de tratament cu aspirină și salicilați (trombastenia cîștigată fiind mai frecventă decît cea congenitală), precum și în anemia accentuată.

În laboratoarele de hematologie se execută și alte metode de finețe pentru investigarea funcțiilor plachetare. Astfel, sînt probe care explorează funcțiile dinamice ale trombocitelor, ca adezivitatea, agregabilitatea, retracția cheagului, precum și probe care investighează funcțiile tromboplastice ale plachetelor legate de factorul III

trombocitar. Aceste teste sînt utile pentru stabilirea diagnosticului în trombocitopatii și în trombastenii.

Kitay și colab. (1977) susțin că trombocitopeniile întîlnite cel mai frecvent în cursul sarcinii sînt trombocitopeniile din cadrul CIVD și trombocitopeniile după transfuzii masive cu sînge conservat. La acestea adăugăm trombocitopeniile induse de medicamente (mai ales prin mecanism imunoalergic), trombocitopeniile prin medicamente (aspirina), trombocitopeniile din preeclampsie, eclampsie, trombocitopeniile din septicemiile cu bacterii Gram-negative, purpura trombocitopenică imună (PTI), purpura trombotică trombocitopenică, trombopatiile, trombostenia etc.

TROMBOCITOPENIILE CELE MAI IMPORTANTE DIN CURSUL STĂRII GRAVIDO-PUERPERALE

TROMBOCITOPENIA DIN CADRUL CIVD

A se vedea cap. IV — CIVD

TROMBOCITOPENIA DUPĂ TRANSFUZII MASIVE CU SÎNGE CONSERVAT

În cursul unei hemoragii importante se pierd : plachete funcționale, precum și factorii de coagulare, iar toate acestea nu sînt întotdeauna readuse în circulația sanguină prin terapia de substituție.

Dacă în cadrul terapiei de înlocuire sînt utilizate transfuzii masive de sînge conservat, trebuie să se țină seama că acesta din urmă este deficient mai ales în plachete, dar și în factorii V și VIII și că pH-ul este acid, deficiența de calciu fiind de mică importanță întrucît acesta poate fi ușor extras dîn oase (Schaefer și Graber, 1981). După transfuzia de 4—5 l de sînge conservat, la multe cazuri au fost raportate sîngerări generalizate, explicate prin trombocitopenie severă și, mai puțin probabil, prin deficit de factori V și VIII (Pritchard și MacDonald, 1980).

De asemenea, trebuie să ne reamintim că sîngele rece plus calciul excesiv pot provoca oprirea inimii și că sîngele rece poate duce la hipotermie, care crește acidoza.

Cînd terapia de înlocuire necesită cantități mari de sînge conservat, pentru a preveni complicațiile, se impune : să încălzim sîngele ; să cercetăm numărul plachetelor și, în caz de trombocitopenie severă, să efectuăm transfuzii de concentrate plachetare ; în caz de deficit în factorii V și VIII să administrăm plasmă proaspătă congelată ; să prevenim acidoza prin administrarea a 44 mEq de bicarbonat de sodiu la fiecare 2 l de sînge ; să înlocuim fluidele extracelulare pierdute

prin administrarea unui litru de soluție Ringer lactat sau soluție Hartman la fiecare 2 l de sînge (Schaefer și Graber, 1981).

TROMBOCITOPENIA DIN PREECLAMPSIE ȘI ECLAMPSIE

Trombocitopenia se poate constata la gravidele cu preeclampsie (3—15 %) și la cele cu eclampsie (9—29%). Redman și colab. (1978) afirmă că trombocitopenia este unul din primele semne care anunță evoluția spre preeclampsie. Plachetopenia este cu atît mai frecventă și mai accentuată, cu cît toxemia este mai severă. Unii autori consideră trombocitopenia ca pe un indicator al riscului fetal mare, care impune evacuarea lui din cavitatea uterină (Horger, 1984; Trudinger, 1976 etc.).

TROMBOCITOPENIA ASOCIATĂ CU INFECȚII

Este cunoscut faptul că trombocitopenia poate fi o complicație a unei infecții bacteriene, virale sau rickettsiene (Wisch și Troy, 1985). Această trombocitopenie poate fi cauzată fie prin inhibarea producerii, fie prin creșterea distrugerilor plachetare, fie prin CID. La o bolnavă febrilă cu o boală infecțioasă, apariția trombocitopeniei pune problema diagnosticului de septicemie și impune investigații în această direcție (Neamme și colab., 1980).

TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE MEDICAMENTE

Mecanismul de acțiune al medicamentelor care produc trombocitopenie este fie imunologic și atunci sistemul reticuloendotelial distruge și elimină plachetele circulante legate în urma reacției dintre anticorpi și complexe medicament plachete (Miescher, 1975), fie suprimarea producerii plachetelor, deci acțiune toxică la nivelul măduvei osoase, fie o acțiune toxică directă asupra plachetelor.

În cazul mecanismului imunologic, anticorpii sînt din clasa IgG, ei pot traversa placenta și pot produce trombocitopenie fetală.

Unele medicamente produc trombocitopenie prin mecanism combinat: toxic și imunologic. Astfel sînt insecticidele.

Cloramfenicolul (în doze mari) produce o supresiune toxică, dar reversibilă, a măduvei osoase. Rareori, aceasta poate fi ireversibilă și fatală.

Rodriguez și colab. (1964) arată că tiazidele (nefrixul etc.), administrate *ante partum*, produc trombocitopenie neonatală, deși nu afectează cele mai multe mame.

Indiferent de mecanismul de producere a trombocitopeniei, manifestările clinice sînt în general asemănătoare.

În urma stabilirii diagnosticului de trombocitopenie, se vor face investigații în direcția precizării diagnosticului etiopatogenic. Astfel, se va examina frotiul din măduva osoasă și se vor efectua cercetări serologice (Wisch și Troy, 1985).

De îndată ce s-a stabilit diagnosticul de trombocitopenie și mecanismul de producere a acesteia (cînd este posibil), se va întrerupe orice medicament care ar putea să o inducă (Wisch și Troy, 1985). Traumatismele și plăgile vor fi evitate.

Dacă trombocitopenia s-a produs prin mecanism imunologic, conduita ulterioară este similară cu cea conțurată la PTI. În supresiunea toxică, administrarea prednisonului poate fi utilă în perioada acută (Miescher, 1975). Cînd trombocitopenia rezultă din inhibarea sintezei acidului folic, atunci se va administra acesta din urmă (Hogger, 1984). Dacă se produce o hemoragie ce amenință viața, sînt necesare transfuzii de plachete.

PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IMUNOLOGICĂ (PTI) SAU AUTOIMUNĂ (PTA)

PTI sau PTA este un sindrom caracterizat prin trombocitopenie, printr-un număr normal sau crescut de megakariocite în măduva osoasă, o scurtă supraviețuire plachetară, prezența de imunoglobuline, lipsa unei boli sau a unei alte cauze care ar putea provoca o trombocitopenie și lipsa de splenomegalie. Trombocitopenia este consecința unui proces imun și de aceea este o afecțiune imună sau autoimună și nu idiopatică. Asocierea bolii cu sarcina este rară în literatura medicală (O'Reilly și Taber, 1978), cu o frecvență de 1/1000 (Merger și colab., 1974).

Diagnosticul clinic. Obișnuit este vorba de forma cronică a PTI. Simptomatologia clinică este reprezentată de purpura cutanată, peteșii, echimoze ce apar la traumatisme minime sau chiar spontan. Sîngerarea mucoaselor (epistaxis, gingivoragii, hematemeză, melenă, hematurie, menoragie, vezicule hemoragice ale mucoasei bucale — Martin și colab., 1984) și a diferitelor țesuturi poate fi de diferite intensități, de la cea minimă la cea care pune viața în pericol. Cînd există hemoragii la nivelul retinei sau la nivelul sistemului nervos central, acestea pot fi de mare gravitate. Hemoragia cerebrală este cea mai serioasă complicație a PTI (Wintrobe și colab., 1981). Poate exista sîngerare la locul puncției venoase. La examenul clinic nu se constată splenomegalie. Antecedentele personale și familiale, precum și istoricul bolii sînt de mare importanță. De aceea se recomandă să căutăm sîngerări sau echimoze la traume minime, intervenții chirurgicale cu complicații hemoragice, infecții curente sau recente, medicamente ce pot induce o trombocitopenie (vezi clasificarea) și

care au fost ingerate în cursul sarcinii sau imediat înainte, antecedente obstetricale hemoragice, splenectomie, colagenoze (lupus eritematos sistemic), complicații hemoragice familiale (boli ereditare, congenitale).

Diagnosticul de laborator. Trombocitopenia este caracteristică bolii. Numărul trombocitelor este mai mic de $50\,000/\text{mm}^3$. În formele severe, acest număr scade sub $20\,000/\text{mm}^3$. Există, în general, o legătură între numărul plachetelor și manifestările hemoragice.

În frotiul sanguin se constată globule roșii și albe, de aspect normal, trombocitopenie $30\,000 - 10\,000/\text{mm}^3$ cu plachete anormale, megatrombocite (Kondi, 1981) și chiar megakariocite. Când este prezentă, anemia se datorează obișnuit hemoragiei, în afară de cazurile rare când se explică prin anemie hemolitică asociată, boală limfoproliferativă sau lupus eritematos sistemic. TS este prelungit (peste 15 min) și cheagul sanguin nu reușește să se retracte (Kondi, 1981). TC, PT și PTT, precum și fibrinogenul și factorul fibrinolitic sînt în limite normale (Merger, și colab. 1979).

Frotiul din măduva osoasă sternală este normal și are un număr normal sau crescut de megakariocite, care pot prezenta alterări morfologice, ca imaturitate, vacuolizare, degenerescență, lipsă de înmugurire (Martin și colab., 1984).

PTI este o boală autoimună. La marea majoritate a bolnavelor cu PTI există o producție de anticorpi (o imunoglobulină — Ig G — Wisch and Troy, 1985), care reacționează cu unele antigene de pe suprafața plachetelor, producînd alterări plachetare. Acești anticorpi trebuie puși în evidență la toate pacientele cu PTI. Dozarea cantitativă a anticorpilor antiplachetari este utilizată în laboratoarele mari ca un mijloc de diagnostic pentru pacientele cu trombocitopenie autoimună (Dixon și colab., 1975; Wintrobe și colab., 1981). Trombocitele alterate (cu înveliș de anticorpi) sînt îndepărtate selectiv din circulație de către splină și sistemul reticuloendotelial, care le sechestrează și le distrug (Horger, 1984).

Plasma bolnavelor cu PTI, care conține anticorpi, perfuzată la mame voluntare, produce trombocitopenia mamei, iar anticorpulii trec bariera placentară și produc trombocitopenia fătului (Wisch și Troy, 1985). Plachetele normale transfuzate la paciente cu PTI sînt rapid distruse (Sprague și colab., 1952). Prezența de anticorpi antiplachetari circulanți la mamă este importantă în conduita față de o sarcină asociată cu PTI activă sau numai cu o istorie de PTI (Cines și colab., 1982).

Diagnosticul diferențial. Diagnosticul de PTI se face prin excluderea (Wintrobe și colab., 1981) celorlalte afecțiuni care pot

produce trombocitopenii secundare. Astfel, Martin (1984) recomandă excluderea cauzelor ca : alte surse de distrugere plachetară, medicamente ce pot induce o trombocitopenie, expunerea la substanțe toxice, infecții recente, istoric de sîngerări în cadrul familiei.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut, mai ales, cu alte forme de trombocitopenie prin distrugere accelerată, pe baza clasificării etiopatogenice.

Deoarece trombocitopenia cauzată de medicamente sau de expunerea la substanțe toxice este foarte greu de diferențiat de PTI, se impun investigații atente în această direcție, cu atît mai mult cît medicamentele ce pot induce o trombocitopenie sînt mai frecvent utilizate de adulți. Dacă bolnava a ingerat un medicament ce poate produce trombocitopenie (fie alergică, fie neimunologică), trebuie suspendată administrarea acestuia timp de 7 zile și controlat apoi numărul de plachete, care se normalizează în caz de trombocitopenie alergică medicamentoasă. Este cunoscut că testele de depistare etiologică în caz de trombocitopenie secundară prin lupus eritematos diseminat (teste serologice), anemie hemolitică autoimună, paraproteinemii și hiper- sau hipotiroidism sînt greu de interpretat după administrarea de corticosteroizi. De aceea, înainte de administrarea acestora din urmă, trebuie prelevat sînge pentru excluderea din cadrul diagnosticului diferențial a trombocitopeniei secundare prin bolile menționate (Vermynen și Verstraete, 1981).

Prezența de schistocite în frotiul sanguin sau de anomalii ale coagulării sugerează CIVD sau un proces microangiopatic (purpura trombocitopenică — Wintrobe și colab., 1981). Manifestările inițiale ale leucemiei acute, ale mielomului multiplu, ale altor paraproteinemii și ale anemiei aplastice pot simula PTI.

Un frotiu normal al măduvei osoase ajută la excluderea anemiei aplastice, a leucemiei, a limfoamelor sau a altor neoplasme. Într-un frotiu al măduvei osoase sternale cu celule normale, lipsa de megakariocite sugerează o formă secundară de trombocitopenie — prin deficit de producere plachetară (de origine medulară, centrală).

Lipsa unor modificări ale globulelor roșii pe frotiul sanguin periferic exclude unele procese microangiopatice, ca purpura trombocitopenică și toxemia de sarcină (Wisch și Troy, 1985).

Investigarea membrilor familiei poate exclude trombopenia ereditară. PTI nu este întovărășită de splenomegalie. Cînd însă aceasta din urmă există și este masivă, atunci ea sugerează o altă boală. Limfadenopatia, icterul și hepatomegalia indică o formă secundară de trombocitopenie (Wintrobe și colab., 1981).

Asocierea PTI cu sarcina. Ritmurile de revenire și de atenuare a PTI nu sînt modificate de sarcină (Martin și colab., 1984). Totuși simptomele de PTI par să se agraveze în cursul sarcinii, dacă PTI este lăsată netratată (Laroș și Swett — 1975).

Heys (1966) raportează un prognostic mai grav în cursul sarcinii mai ales la pacientele care nu au suferit anterior splenectomie. Același autor arată o mortalitate foarte mare cînd splenectomia devine necesară în cursul sarcinii sau la începutul lehzuziei, comparativ cu un număr de 188 de cazuri de splenectomie fără legătură cu sarcina, la care nu s-a înregistrat nici un deces.

Corticosteroizii, transfuziile plachetare și asistența corectă au contribuit la dispariția mortalității materne prin PTI. Manifestările PTI se pot agrava în cursul sarcinii. Heys (1966) menționează o creștere neobișnuită a incidenței apoplexiei utero-placentare. *Riscul matern principal este hemoragia*, care poate să apară fie din zonele traumatizate (rupturile tractului genital), fie din inciziile abdominale și perineale executate cu ocazia nașterii (cezariana, perineotomia etc.). De aceea, sutura corectă chirurgicală a oricărei soluții de continuitate a canalului genital la parturientele cu PTI constituie o profilaxie a hemoragiilor din *postpartum* (Martin și colab., 1984). Hemoragiile *intra-* și *postpartum* se produc cu frecvență mai mare. Sîngerarea tinde să aibă loc în cursul eforturilor expulzive și din rupturi ale părților moi genitale sau epiziotomii. Sîngerarea suprafeței de decolare placentară este stăpînită de contracția și de retracția miometrului. Manifestările hemoragice materne se cantonează la hemoragii ale delivrării (1/3 din cazuri), întotdeauna moderate (Merger și colab., 1979).

Riscul fetal principal este hemoragia intracerebrală. Transferul de aglutinine antiplachetare de la mamă la făt este cel mai adesea cauza unei trombocitopenii pasive, cîștigate, la nou-născut. La 34—67 % din nou-născuții din mame cu PTI se constată trombocitopenie. Mortalitatea perinatală este, cel mai obișnuit, asociată cu prematuritatea, cu hemoragia intracerebrală, moartea fetală rezultînd din hemoragie maternă și șoc (O'Reilly și Taber, 1978; Laros și Sweet, 1975).

Conduita în PTI. În cadrul *conduitei profilactice* se vor face consultații prenatale mai frecvente, cu care ocazie se va efectua periodic numărătoarea plachetelor; se va institui suplimentar terapie cu medicamente feroase; se va supraveghea fătul, clinic și paraclinic. Vor fi evitați factorii și medicamentele care pot induce trombocitopenia. Dintre medicamente, se insistă asupra evitării aspirinei și a derivaților ei; de asemenea, se vor evita traumatismele, injecțiile intramusculare, leziunile, plăgile care intensifică hemoragia. Se vor

combate tempestiv factorii care se pot interfera cu funcția plachetară, ca febra, infecția, creșterea metabolismului și azotemia.

Tratamentul curativ principal al PTI este reprezentat de corticosteroizi. Întrucît există rareori vindecări spontane, în primele trei luni nu se recurge la splenectomie, ci la tratamentul cu corticosteroizi. Acest tratament se face cînd nu există contraindicații ale corticoterapiei și constă în administrarea de prednison 1—1,5 mg/kg/corp și pe zi (obișnuit 40—80 mg/zi — Horger, 1984) sau 60—100 mg/zi, în doze divizate (Wisch și Troy, 1985; Martin, și colab., 1984).

Creșterea numărului de plachete în decurs de 21 de zile la 90 000—100 000/mm³ și reducerea manifestărilor hemoragice sînt considerate un răspuns favorabil. Corticosteroidoterapia trebuie să fie scurtă, pe cît posibil. Dacă remisia s-a realizat, în continuare, dozajul prednisonului trebuie scăzut la dozele cele mai mici care pot stăpîni hemoragia și care pot menține numărul plachetelor peste 50 000/mm³. Corticoterapia trebuie supravegheată și trebuie încercată suspendarea prednisonului pentru o perioadă de circa șase luni. Dacă numărul plachetelor nu a crescut la sau peste 50 000/mm³ după 2—3 săptămîni de tratament, se consideră că pacienta este corticorezistentă și se va lua în discuție splenectomia. Dacă însă pacienta prezintă probleme hemoragice serioase, cea mai bună conduită este aceea de a practica fără întîrziere splenectomia (Vermylen și Verstraete, 1981). Pacientele corticorezistente reprezintă o minoritate. Există, în schimb, un număr important de paciente corticodependente, la care survin recăderi cînd se reduce doza de prednison la mai puțin de 15 mg/zi. La aceste paciente se va lua în discuție splenectomia. Întrucît majoritatea pacientelor cu PTI cronică tolerează bine un număr de plachete relativ scăzut, se va acorda atenție mai mult problemelor hemoragice decît numărului de plachete. Din nefericire, remisiuni susținute se obțin numai la 14—38% dintre pacientele tratate (Thompson și colab., citați de Martin și colab., 1984). Dacă nu sînt contraindicații ale corticoterapiei și dacă aceasta din urmă nu produce complicații secundare, iar răspunsul la tratament este bun, atunci corticosteroizii sînt administrați în continuare pe tot parcursul sarcinii, cel puțin la un nivel zilnic de 5—20 mg prednison (Martin și colab., 1984).

Laros și Sweet (1975), Karparkin și colab. (1981) recomandă administrarea prenatală a corticosteroizilor la mamele cu PTI în scopul de a preveni sau de a ameliora trombocitopenia fetală și hemoragia *peripartum*. Alți cercetători nu au obținut astfel de succese cu această terapie.

Riscurile corticoterapiei în cursul sarcinii sînt mai mici decît riscurile hemoragiei materne. Complicațiile corticoterapiei în perioada de sarcină sînt : posibilitatea inducerii anomaliilor congenitale

(cînd administrarea se face în trimestrul I); insuficiența cortico-adreno-suprarenală a mamei și a fătului; creșterea frecvenței toxemiei gravidice; inducerea diabetului; psihoza; întîrzierea creșterii intrauterine. De aceea, *corticoterapia PTI în cursul sarcinii trebuie rezervată numai la paciențele cu trombocitopenie severă și cu purpură* (Horger, 1984).

O altă metodă la care se poate recurge în tratamentul PTI este **splenectomia**. Aceasta realizează îndepărtarea organului principal unde are loc distrugerea plachetară și care este, de asemenea, o sursă de anticorpi, deci splenectomia poate duce la scăderea anticorpilor antiplachetari. Splenectomia este indicată în cazul cînd: la corticoterapia inițială, răspunsul este nesatisfăcător (numărul plachetelor sub $50\,000/\text{mm}^3$ după 21 de zile de corticoterapie); deși răspunsul a fost favorabil la corticoterapia inițială, ulterior remisiunea nu se menține și boala revine; pentru a fi eficientă, terapia necesită doze foarte mari de corticosteroizi; apar hemoragii ce amenință viața (Martin și colab., 1984). Splenectomia este eficientă (remisiune permanentă) numai la 70—80% din paciențele cu PTI cronică. La 20% dintre paciențe, răspunsul este temporar, iar la 10% splenectomia nu are nici un efect favorabil (O'Reilly și Taber, 1978).

În mod ideal, splenectomia trebuie executată înainte de sarcină. Dacă este executată înainte de sarcină, splenectomia vindecă paciența de trombopenie și constituie astfel o profilaxie a accidentelor hemoragice (Heys, 1966).

Splenectomia poate descrește incidența și gravitatea complicațiilor, poate evita necesitatea corticosteroidoterapiei în cursul sarcinii sau poate face ca o corticoterapie cu doze mai mici să fie mai eficientă, dar nu poate evita trombocitopenia fetală cu complicațiile ei.

În literatura medicală, Tancer menționa în 1960 că splenectomia executată în cursul sarcinii în condiții de urgență se întovărășea de o importantă mortalitate maternă (9—10%) și perinatală (25%). Relativ mai recent, în 1975, Laros și Sweet arată că, prin transfuzia plachetară preoperatorie și intraoperatorie și prin progresele tehnice chirurgicale, splenectomia în cursul sarcinii este însoțită de o mortalitate maternă foarte scăzută, comparabilă cu cea din afara sarcinii. Splenectomia poate fi executată în cursul sarcinii la cazurile cu sîngere gravă, cînd corticoterapia este inefficientă. Preferabil este ca splenectomia să se efectueze cînd fătul este viabil și se poate face și cezariană. Splenectomia în cursul sarcinii avansate necesită nașterea fătului prin cezariană, pentru a putea realiza expunerea chirurgicală adecvată a pediculului splenic (Wissh și Troy, 1985).

Cînd mai este timp suficient pînă la naștere sau pînă la cezariană, atunci se aplică tratamentul etiopatogenic, eventual corticoterapia.

În cazul cînd nașterea sau indicația pentru cezariană sînt iminente, se trece direct la **transfuzia de plachete proaspete și concentrate**. Dacă survin o naștere sau o indicație chirurgicală urgentă și trombopenia nu a fost încă corectată, se va face o pregătire prenatală sau preoperatorie (ante cezariană) cu transfuzii de plachete proaspete și concentrate. În cursul unei perioade de sîngerare necontrolabilă sau cînd trebuie să fie executată o intervenție chirurgicală majoră, în funcția plachetelor poate fi uneori realizată (la mamă) o îmbunătățire trecătoare prin transfuzia de plachete, îngrijit colectată de la un sînge foarte proaspăt ABO compatibil (Martin, 1984).

Transfuziile de plachete au cea mai mare eficiență la bolnavele cu trombocitopenie neimunologică. La pacientele cu PTI, existînd anticorpi antiplachetari, transfuzia de plachete nu poate avea rezultate favorabile de durată. Ea nu poate fi decît un mijloc terapeutic temporar și profilactic. În PTI, plachetele transfuzate fiind repede distruse, metoda are valoare numai pentru o perioadă scurtă, fiind indicată la : cazurile necorectate prin corticoterapie, pentru pregătirea în vederea splenectomiei sau cezarienei, ca pregătire *ante partum* pentru oprirea unei hemoragii ce amenință viața, în hemoragiile nestăpînite din *postpartum* asociată cu intervențiile chirurgicale corespunzătoare, sau în crizele hipertensive, unde există un mare risc de hemoragie cerebrală (Wisch și Troy, 1985).

În lipsa transfuziei de plachete proaspete și concentrate, se poate administra transfuzia de sînge proaspăt siliconat, care conține plachete viabile, dar în număr insuficient pentru a realiza o corecție a trombocitopeniei.

Favre-Gilly (1972) consideră că transfuzia plachetară în cazul oricărei indicații chirurgicale la o pacientă trombopenică este o măsură mai mult de securitate decît de necesitate.

Angiullo și colab. (1977) recomandă calcularea preoperatorie (înainte de cezariană) a numărului de unități de concentrate plachetare care ar fi necesare pentru a crește numărul plachetelor sanguine la o limită de siguranță de 60 000 — 70 000/mm³.

La o parturientă cu PTI al cărei număr de plachete este sub 50 000/mm³, Martin și colab. (1984) recomandă transfuzia cu 10 punzi de plachete, administrate imediat înainte de naștere sau de cezariană. Ulterior se mai administrează concentrate plachetare, în funcție de sîngerare și de numărul de trombocite.

Transfuzia de concentrate plachetare trebuie să fie compatibilă grupului sanguin OAB, Rh-ului, antigenelor plachetare (Pl) și histocompatibilității (HLA). Concentratele plachetare pot transmite hepatita, pot induce formarea de izoanticorpi plachetari, dar sînt greu de obținut (Horger, 1984).

În lipsa concentratelor plachetare, aportul plachetar poate fi realizat și prin transfuzia de sânge integral proaspăt.

O alternativă terapeutică complementară terapiei principale pentru unele parturiente cu PTI severă este îndepărtarea (scoaterea) de anticorpi antiplachetari prin plasmafereza automată serială și schimbarea cu soluții cristaloide, plasma proaspătă congelată, ca medii de înlocuire (Martin și colab., 1984).

Plasmafereza este indicată în PTI ca metodă urgentă la bolnave la care este necesară o ameliorare rapidă, ca în hemoragiile ce amenință viața; în caz de contraindicații ale corticoterapiei sau ale altor tratamente conservatoare; în caz de terapie inefficientă cu corticosteroizi sau cu imunoglobuline ca tratament preoperator (Martin și colab. 1984).

Recent, Imbach și colab. (1981), Fehr și colab. (1982), Newland și colab. (1983), Carroll și colab. (1983) au arătat că **dozele mari de imunoglobuline administrate intravenos** sînt capabile să producă o creștere trecătoare a numărului de plachete circulante atît la adult, cît și la copilul cu PTI cronică. Nu s-a clarificat încă în ce măsură această metodă poate constitui o medicație generală preoperatorie (înainte de splenectomie) la bolnavele cu purpură trombocitopenică și pentru stăpînirea sîngerării în PTI acută, mai ales la bolnavele ce prezintă contraindicații sau sînt refractare la corticoterapie.

Medicamente imunosupresive, ca 6-mercaptopurina, vinca-alcaloid și ciclofosfamida, au fost utilizate la bolnave cu PTI la care corticosteroizii și splenectomia nu au avut rezultate favorabile. În cursul sarcinii, aceste medicamente trebuie evitate din cauza efectelor toxice asupra mamei și fătului. Administrarea lor poate prezenta riscuri, ca posibilitatea efectelor teratogene și cancerigene, depreziunea măduvei osoase, favorizarea infecțiilor, întîrzierea dezvoltării fetale (Scott și colab., 1980).

Conduita la naștere. Este cunoscut că hemoragia provenită din plaga de deinsertie placentară, situată corporeal, este stăpînită de contracția și de retracția uterină normală și, de asemenea, că hemostaza sanguină joacă un rol minor (Vokaer, 1968; Zorn, 1972). Dacă contracția și retracția uterină s-au desfășurat normal și uterul este gol, hemoragia posibilă la o bolnavă cu trombocitopenie poate proveni numai din plăgile accidentale sau chirurgicale materne (rupturi de perineu, vagin, col uterin, segment uterin, epiziotomii, intervenții chirurgicale: cezariană, histerectomie etc.). De aceea vor fi evitate, pe cît posibil, aceste plăgi accidentale sau chirurgicale. La pacientele trombocitopenice, hemoragia *postpartum* provine mai frecvent din ruptura perineală decît din uter.

După O'Reilly și Taber (1978), nu se înregistrează o creștere în procentajul mortalității materne la bolnavele trombocitopenice. În schimb, morbiditatea și mortalitatea fetală sînt crescute. Mortalitatea fetală poate ajunge la 25%. Riscul major pare să fie hemoragia intracraniană la nou-născuții trombocitopenici, explicată de trecerea capului fetal prin canalul moale. De aceea este recomandată cezariana ca metodă de naștere la feții trombocitopenici.

Territo și colab. (1973) indică cezariana în cazul cînd numărul plachetelor materne este mai mic de $100\,000/\text{mm}^3$, apreciind că fătul este probabil trombocitopenic. Întrucît, chiar la bolnavele cu PTI care aveau un număr de trombocite peste $100\,000/\text{mm}^3$, aproape o treime din nou-născuți prezentau trombocitopenie, s-a considerat că numărul plachetelor la mamă nu poate fi un criteriu de selectare a cazurilor pentru cezariană.

Ayromlooi (1978) și Scott și colab. (1980) recomandă, la mamele cu istorie de PTI, numărătoarea plachetelor în proba de sînge extrasă din scalpul fetal la începutul nașterii, ca un criteriu obiectiv care să orienteze decizia pentru calea nașterii. Astfel, feții trombocitopenici cu un număr de plachete sub $50\,000/\text{mm}^3$ vor fi extrași prin cezariană, iar pentru cei cu un număr de plachete peste $50\,000/\text{mm}^3$ se va alege calea naturală (vaginală), în afară, bineînțeles, de cei care au indicație obstetricală de cezariană. Proba de sînge din scalpul fetal este prelevată la începutul travaliului, cînd colul este parțial dilatat și membranele rupte (artificial), de la toate parturientele cu PTI, chiar dacă acestea sînt în remisiune sau sînt sub corticoterapie, sau au fost splenectomizate (Martin și colab., 1984).

După Martin și colab. (1984), dacă este încercată nașterea pe cale vaginală, atunci vor fi evitate: travaliile prelungite și dificile; poziția de decubit dorsal și hiperstimularea prin perfuzii ocitocice, pentru a preveni hipoxia fetală, care intensifică trombocitopenia (Chadd și colab., 1971); traumatismele; plăgile perineale și și perinecotomiile; aplicările dificile de forceps.

Intrapartum se vor efectua numărătoarea plachetelor și, în mod continuu, monitorizarea electronică fetală. De asemenea, se poate face la mamă transfuzie de concentrate plachetare. În cazul cînd parturienta a făcut corticoterapie spre sfîrșitul sarcinii, la începutul travaliului sau preoperator se administrează hidroclortizon, deodată, 200 mg intravenos și, în continuare, cîte 100 mg la fiecare șase ore, pe tot parcursul travaliului, al expulziei și al lehuziei imediate (Martin și colab., 1984). Rupturile de canal moale genital și epiziotomiile vor fi meticolos suturate.

Pentru cezariană este preferată anestezia generală endotraheală (introducerea peridurală a unui cateter poate crea probleme hemoragice). Tehnica operatorie a cezarienei trebuie executată meticolos, evitându-se traumatismele tisulare și făcându-se hemostază riguroasă.

Postpartum, după Noriega-Guerra și colab. (1979), 70% din nou-născuții din mame cu PTI prezintă trombocitopenie neonatală datorită trecerii anticorpilor antiplachetari de la mamă la făt. Trombocitopenia neonatală, este, obișnuit, mai importantă în primele șase zile *postpartum*, pentru ca apoi să se amelioreze treptat. La cazurile severe, transfuzia de plachete aduce beneficii terapeutice.

Kelemen și colab. (1978) arată că, în primele zile de lehzuzie, alăptarea la sîn poate induce o trombocitopenie neonatală prin trecerea anticorpilor antiplachetari în colostru. Katz și Duncan (1975) afirmă că și corticosteroizii trec în laptele matern și, de aceea, recomandă interzicerea alăptării.

Cines și colab. (1982) susțin că există o legătură între dezvoltarea trombocitopeniei nou-născutului și nivelul de anticorpi antiplachetari circulanți la mamele cu istorie de PTA. Kelton și colab. (1982) consideră că determinarea anticorpilor antiplachetari la mamele cu PTA poate prezice riscul de trombocitopenie neonatală.

Wisch și Troy (1985) recomandă cercetarea și monitorizarea nivelului anticorpilor antiplachetari la mamele cu istorie de PTI, în vederea selectării pacientelor care vor naște prin cezariană sau la care se va preleva sînge din scalpul fetal pentru stabilirea numărului de plachete. Astfel, mamele care nu au anticorpi antiplachetari ar putea naște pe cale vaginală. La gravidele cu PTI și cu anticorpi antiplachetari circulanți se vor administra 15 mg prednison/zi, timp de 14 zile înainte de naștere. La începutul nașterii se va preleva sînge din scalpul fetal pentru stabilirea numărului de plachete și a prezenței trombocitopeniei fetale. În toate cazurile la care numărul de plachete este sub $50\,000/\text{mm}^3$, fătul va fi extras prin cezariană (Wisch și Troy, 1985).

În lipsa posibilităților de monitorizare de încredere a nivelelor anticorpilor antiplachetari materni sau de prelevare a sîngelui din scalpul fetal, Carlos și colab. (1980) recomandă cezariana primară la toate mamele cu istorie de PTA, inclusiv la cele care au suferit o splenectomie. Martin și colab. (1984) consideră rațională în prezent această schemă de conduită.

Laros și Kagan (1984) afirmă că cezariana nu trebuie să constituie o indicație de rutină ca metodă de naștere la toate parturientele cu PTA. Din experiența personală, în 19 cazuri de sarcină la paciente cu PTA reiese că autorii au tratat cu corticosteroizi mamele ce aveau

numărul plachetelor sub $100\,000/\text{mm}^3$ și au făcut cezariana numai pentru indicații obstetricale. Laros și Sweet (1975) și Laros și Kagan (1984) nu au convingerea că la femeia cu trombocitopenie (PTA) nașterea normală necomplicată ar duce la o mai mare morbiditate la mamă și la nou-născut decât cezariana profilactică.

Pritchard și MacDonald (1981) arată că nici numărul acceptabil de plachete materne și nici cezariana nu realizează o certitudine absolută că nou-născutul nu va avea trombocitopenie severă și hemoragie.

Toate aceste date demonstrează că, în prezent, nu există încă o codificare a conduitei la naștere pentru pacientele cu PTA și sarcină.

PURPURA TROMBOTICĂ TROMBOCITOPENICĂ (TTP)

TTP este un sindrom caracterizat prin anemie hemolitică, trombocitopenie, nefropatie, febră și semne neurologice. Este o maladie foarte rară, întâlnită cu predilecție la femei tinere (20—40 ani) și în trimestrul III de sarcină. Tabloul microscopic patognomonic ce stă la baza bolii este reprezentat de trombi, compuși din plachete și fibrină, care barează arteriolele și capilarele terminale și care sînt răspîndiți în creier, rinichi, inimă, pancreas etc.

Etiologia bolii este necunoscută. Lian și colab., în anul 1979, menționează prezența unui factor agregant plachetar în plasma pacientelor cu TTP și inhibiția acestuia de către transfuzia de plasmă proaspătă normală. Se mai pot obține succese și prin exsanguinotransfuzie (Pisciotta și colab., 1977). Asocierea cu sarcina este foarte rară. May și colab. (1976) într-un raport asupra a 29 de paciente cu TTP și sarcină, arată că dintre acestea numai șase au supraviețuit șase luni *postpartum* și numai două mai mult de doi ani. De menționat că cele mai multe din aceste cazuri au fost comunicate înainte de introducerea metodelor terapeutice recente. Sarcina nu pare să influențeze evoluția TTP și nici TTP nu pare să influențeze sarcina. Boala este obișnuit letală.

Simptomatologia clinică este reprezentată de manifestări hemoragice, ca purpură, peteșii, echimoze, hemoragii mucoase, anemie; de semne neurologice, ca cefalee, tulburări vizuale, pareză, afazie, convulsii, stării subcomatoase, tulburări ale stării de conștiință, care apar sub formă de accese la începutul bolii sau pe parcurs; de febră; de manifestări renale (hematurie, proteinurie), care progresează rapid spre insuficiență renală. Tabloul clinic seamănă adesea cu cel al toxemiei severe de sarcină (preeclampsie, eclampsie).

Investigațiile de laborator evidențiază o anemie hemolitică microangiopatică, cu eritrocite deformate și fragmentate (schistocite) în frotiul sanguin periferic, trombocitopenie și parametrii coagulării

normali. Rezultatele testelor Coombs sînt negative. Leucocitoza este foarte obișnuită, reticulocitoza este marcantă. Diagnosticul se stabilește pe baza întregii simptomatologii clinice și de laborator.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu :

a) formele severe de toxemie de sarcină (ca *preeclampsia* și *eclampsia*). Asemănarea mare dintre TTP asociată cu sarcina și eclampsie complică mult diagnosticul. Amîndouă pot prezenta accese de convulsii, comă, proteinurie și febră, împreună cu semnele sanguine care sînt foarte asemănătoare. Diagnosticul diferențial dintre aceste două boli poate fi imposibil (Vandekerckhowe și colab., 1984);

b) *CIVD*, care, pe lângă schimbările microangiopatice, prezintă anomalii ale coagulării sanguine, în timp ce TTP are parametrii coagulării normali;

c) *anemia hemolitică imună*, care poate însoți PTI, dar are testul Coombs direct pozitiv și nu prezintă eritrocite fragmentate și deformate în frotiul sanguin.

Pentru diagnosticul de TTP, Vermynen și Verstraete (1981) recomandă biopsia gingivală.

Conduita. Cele mai multe protocoale terapeutice se referă la utilizarea corticosteroizilor, a splenectomiei, a heparinei, a dextranului, a hemodializei, a transfuziei de plasmă, a plasmaferezei, a agenților antiagreganți, ca aspirină, dipiridamol, dextran (Fitzgibbons și colab., 1977; Rossi și colab., 1974). Se pare că rezultatele cele mai bune au fost înregistrate la cazurile la care s-au utilizat plasmafereza și transfuzia de plasmă (Wisch și Troy, 1985). Rezultatele bune obținute prin practicarea splenectomiei au fost sporadice și greu de evaluat, întrucît mai existau și alte tratamente asociate (Bernard și colab., 1969; Reynolds și colab., 1976).

Diagnosticul diferențial între TTP și toxemia severă de sarcină este uneori imposibil. Cunoșcînd că eclampsia evoluează favorabil la administrarea anticonvulsivantelor și la evacuarea cavității uterine, conduita trebuie să cuprindă atît evacuarea uterină, cît și plasmafereza, corticosteroizii și terapia antiagregantă (Wisch și Troy, 1985). Dacă toate acestea nu reușesc, se ia în considerare splenectomia (Barrett și Marshall, 1975; Reynolds și colab., 1976; Berceanu, 1977; Cutter, 1974; Bernard și colab., 1969; Wisch și Troy, 1985).

Vandekerckhowe și colab. (1984) recomandă următoarele secvențe terapeutice : se începe cu terapia cu corticosteroizi (100—200 mg/zi prednison); urmează transfuzia de plasmă proaspătă și plasmafereza (30—40 ml/kg), împreună cu tratamentul antiagregant plachetar (acid acetilsalicilic 500 mg și dipiridamol 400—600 mg). Dacă toate aceste metode nu au succes, se ia în discuție splenectomia.

Tratamentul combinat cu prednison și heparină, urmat de splenectomie, pare a da rezultatele cele mai durabile (Popa, 1981). Coliță și colab. (1977) menționează rezultate bune după splenectomie. Întrucât nou-născuții au un număr normal de plachete, nașterea poate evolua pe cale vaginală.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC AL TROMBOCITOPENIILOR

Trombocitopeniile prin hipoplazie medulară, extrem de rare în obstetrică, se asociază frecvent cu anemia și neutropenia, iar pe frotiurile de măduvă osoasă se constată megakariocite puține, dar de dimensiuni mari (Butoianu și Nicoară, 1973). În trombocitopeniile de origine medulară se vor încerca: eliminarea agenților cauzali chimiei sau medicamentoși (cloramfenicol), precum și infecțiile; administrarea factorului deficient (acid folic, vitamina B₁₂); tratamentul bolii de bază, iar când hemoragiile sînt deosebit de grave și de pericol vital, cum este hemoragia cerebrală, se face terapia de substituție (transfuzia de concentrate trombocitare).

Trombocitopeniile prin accelerarea distrugerii plachetare sînt mai frecvent întîlnite în obstetrică. Tratamentul lor se adresează cauzei sau bolii de bază (PTI etc., înlăturării medicamentelor care induc trombocitopenia și trombostenia, complicațiilor obstetricale, precum și tuturor circumstanțelor obstetricale care pot produce CIVD, infecțiilor etc.).

Trombocitopeniile după transfuzii masive de sînge conservat vor fi evitate, pe cît posibil, prin tratamentul corect și tempestiv al hemoragiilor obstetricale, precum și prin asocierea sîngelui proaspăt, a plasmei proaspete congelate și a concentratelor plachetare.

În trombocitopeniile prin hipersplenism se face tratamentul bolii de bază, iar dacă trombocitopenia (sau pancitopenia) persistă, se va executa splenectomia.

În cazul unei trombocitopenii secundare, care este mai frecventă decît PTI, se înlătură sau se combate, pe cît posibil, cauza care a determinat-o. Astfel, se tratează corect CID și se evită, în limitele posibilului, transfuziile masive de sînge conservat, se înlătură medicamentul sau factorul alergic-imunologic, se tratează infecția sau viroza, se înlătură factorul toxic etc.

TROMBOPATIILE

Trombopatiile sînt anomalii ale funcției plachetare. Ele pot fi: 1) anomalii ereditare (congenitale) ale funcției plachetare: a) trombostenia; b) tulburări ale agregării plachetare secundare;

2) anomalii cîştigate ale funcţiei plachetare : a) în CIVD ; b) prin medicamente trombopatice ; c) boli sistemice (insuficienţă renală cronică, lupus eritematos sistemic). Caracteristica acestor tulburări ale sîngerării o constituie timpul de sîngerare prelungit, chiar în prezenţa unui număr normal de plachete (Rand şi colab., 1985).

ANOMALII EREDITARE ALE FUNCŢIEI PLACHETARE

Tulburări ale agregării plachetare primare

Este util să se ştie că inducerea *in vitro* a agregării plachetare, prin adăugarea de ADP la plasma bogată în plachete, se desfăşoară în două faze : faza agregării primare, care depinde de ADP exogen supraadăugat ; faza agregării secundare, care este sub dependenţa tromboxanului şi a ADP, sintetizate şi secretate de plachete.

Ciclooxygenaza are un rol important în lanţul de transformări de la acidul arahidoric la tromboxan, care este un stimulator al agregării plachetare.

Trombastenia (Glanzmann-Naegeli) este o anomalie ereditară rară a învelișului glicoproteic al plachetelor, care nu au capacitatea de a forma agregate, deşi proprietatea de a adera este normală.

Diagnosticul acestei tulburări se stabileşte pe baza absenţei retracţiei cheagului, în prezenţa unui număr normal de plachete, pe baza prelungirii timpului de sîngerare, precum şi pe baza lipse agregării primare la ADP (Vermylen şi Verstraete, 1981).

Această tulburare este corectată prin transfuzie de plachete (Rand şi colab., 1985).

Tulburări ale agregării plachetare secundare

În cazul defectelor agregării secundare, în contrast cu trombastenia, unde există absenţa oricărui răspuns de agregare la agonişti, plachetele pacientei sînt capabile de un val primar de agregare, dar nu au capacitatea de a elibera substituenţii granulari necesari pentru valul secundar de agregare şi pentru completarea agregării (Rand şi colab., 1985). Aceste paciente au, de asemenea, TS prelungit. Testele lor de retracţie a cheagului sînt normale şi probele de agregare plachetară ca răspuns la epinefrină şi ADP arată agregarea primară, dar cu nici un val secundar ulterior.

ANOMALII CÎŞTIGATE ALE FUNCŢIEI PLACHETARE

Anomaliile cîştigate ale funcţiei plachetare din cadrul CIVD au fost menţionate anterior (cap. IV — CIVD).

Medicamentele trombopatice. Numeroase medicamente ingerate de mame, ca aspirina, unele preparate analgezice, mai ales cele ce conțin acid acetilsalicilic, dipiridamolul etc., pot induce tulburări ale agregării plachetare secundare prin inhibiția cîștigată a ciclo-oxigenazei plachetare și, implicit, a tromboxanului. Efectul unui singur comprimat de aspirină (500 mg) durează circa 7 zile și la mamă, și la nou-născut, astfel încît probele de agregare plachetară nu pot fi interpretate dacă, în săptămîna precedentă efectuării probelor, bolnavei i s-a administrat unul din medicamentele menționate (Vermylen și Verstraete, 1981). Indometacinul frînează și el ciclo-oxigenaza plachetară, dar în mod reversibil (Vermylen și Verstraete, 1981). Sînt și alte medicamente antiinflamatorii care pot produce tulburări, dar nu la fel de importante ca acidul acetilsalicilic. Anestezicele locale, tranchilizantele, antihistaminicele, agenții beta-blocanți au acțiuni mai slabe asupra plachetelor decît aspirina.

Dintre medicamentele trombopatice, cele mai importante sînt aspirina și preparatele ce o conțin, în legătură cu care s-au înregistrat o frecvență crescută de hemoragii materne *ante-* și *postpartum*, precum și o incidență crescută de complicații hemoragice la nou-născuți. Acestea din urmă pot fi foarte grave la prematurii ai căror mame au ingerat aspirină înainte de naștere (Rand și colab., 1985; Horger, 1984; Stuart și colab., 1982).

Toate aceste tulburări ale funcției plachetare induse prin medicamente se pot manifesta clinic în cursul nașterilor dificile și traumatice, mai ales la bolnave care mai au și alte anomalii ale coagulării. Astfel, în cursul evoluției unor sarcini se poate întîlni o asocieră între medicamentele trombopatice și heparină, administrată curativ sau profilactic la gravidele cu tromboflebită sau cardiopatii valvulare. Medicamentele trombopatice, întărind efectul anticoagulant al heparinei, pot mări riscul hemoragic, ceea ce impune medicului să compare riscul trombozei cu riscul complicațiilor hemoragice și să evite astfel de asocieri, mai ales în apropierea nașterii (Stohlman, citat de Horger, 1984).

Medicamentele trombopatice, mai ales cele ce conțin acid acetilsalicilic, trebuie evitate în cursul sarcinii și, obligatoriu, întrerupte sau înlocuite în apropierea nașterii.

Bolile sistemice cu anomalii cîștigate ale funcției plachetare, asociate cu sarcina (Rand și colab., 1985), sînt :

— *Insuficiența renală cronică*, care poate fi rareori asociată unei sarcini, produce, prin mediul uremic, tulburări ale funcției plachetare, și anume tulburări ale eliberării factorului III plachetar necesar procesului de coagulare (PTT este normal, dar consumarea protrombinei este anormală). De obicei, tulburările hemostatice sînt minore și nu

necesită terapie. Dacă apar însă probleme hemoragice, bolnava va fi supusă mai întâi la o hemodializă, care obișnuit duce la încetarea hemoragiei. Pentru cazurile refractare se recomandă perfuzia de crioprecipitat.

În general, tratamentul trombosteniei și al trombopatiei constă în tratament cauzal, la care se adaugă administrarea de sânge proaspăt siliconat și transfuzia de plachete proaspete, care pot aduce plachete cu funcție normală pentru câteva ore sau câteva zile.

BIBLIOGRAFIE

- ANGIULLO J. P., TEMPLE J. T., CORRIGAN J. J., *Management of cesarean section in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura*, Anesthesiology, 1977, 46, 145.
- ARIAS FERNANDO, *High-risk pregnancy and delivery*, C. V. Mosby Company, St. Louis, 1984.
- AYROMLOOI J., *A new approach to the management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1978, 130, 235.
- BARRETT C., MARSHALL Jr., *Thrombotic thrombocytopenic purpura*, Obstet. Gynecol., 1975, 46, 231.
- BENSON R. C., *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment*, 4th ed., Middle East Ed., 1983.
- BERCEANU ȘT. (sub red.), *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, 761—792.
- BERNARD R. P., BAUMAN A. W., SCHWARTZ S., *Splenectomy for thrombotic thrombocytopenic purpura*, Ann. Surg., 1969, 169, 612—624.
- BUTOIANU E., NICOARĂ ȘT., *Vademecum hematologic*, Edit. Medicală, București, 1973, 348—351.
- CARLOS H. W. et al., *Management of women with immune thrombocytopenic purpura*, JAMA, 1980, 244, 2756.
- CARROLL R. et al., *High-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with immune thrombocytopenic purpura*, JAMA, 1983.
- CHADD N. et al., *Coagulation defects in hypoxic full term newborn infants*, Br. Med. J., 1971, 4, 515.
- CINES D. et al., *Immune thrombocytopenic purpura and pregnancy*, N. Engl. J. Med., 1982, 306, 826—831.
- CUTTER J., *Splenectomy, steroids and dextran-70 in thrombotic thrombocytopenic purpura*, JAMA, 1974, 227, 397.
- DIXON R. et al., *Quantitative determination of antibody in idiopathic thrombocytopenic purpura*, N. Engl. J. Med., 1975, 292, 230.
- ENACHE FLORICA, POPPA C., *Explorarea de laborator a hemostazei și fibrinolizei*, in BERCEANU ȘT. (sub red.), *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, 981—1001.
- FAVRE-GILLY J., *Fibrination et défibrination (acquisitions récents)*, XXII^e Congrès National d'anesthésie et réanimation, Paris, Librairie Arnette, 1972, 21—46.
- FEHR J. et al., *Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gammaglobulin*, N. Engl. J. Med., 1981, 306, 1254.
- FITZGIBBONS J. et al., *Survival following thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy*, Obstet. Gynecol., 1977, 55, 66.



- HEYS R. F., *Childbearing and idiopathic thrombocytopenic purpura*, J. Obstet. Gynecol., Br. Commonwealth, 1966, 73, 205.
- HORGER O. E., *Disorders of hemostasis*, in SCIARRA J., *Gynecology and Obstetrics*, 1984, III, chap. 17, 2—8.
- IMBACH P., BARANDUM S., D'APUZZO V., *High-dose intravenous gamma globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood*, Lancet, 1971, 1, 1228.
- KARPATKIN M., STRICK N., *Platelet counts in infants of women with autoimmune thrombocytopenia effect of steroid administration to the mother*, N. Engl. J. Med., 1981, 305, 936.
- KATZ F., DUNCAN B., *Entry of prednisone into human breast milk*, N. Engl. J. Med., 1975, 293, 1154.
- KELEMEN E. et al., *Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in pregnancy and the newborn*, Br. J. Obstet. Gynaecol., 1978, 85, 239.
- KELTON J. et al., *The prenatal prediction of thrombocytopenia in infants of mothers with clinically diagnosed immune thrombocytopenia*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1982, 144, 449.
- KITAY D. et al., *Coagulation defects*, in DANFORTH D. (ed.), *Obstetrics and Gynecology*, Medical Department Harper-Row-Publishers, Hagerstown, 1977, chap. 34, 672—690.
- KONDI V., *Laboratorul clinic — Hematologia*, Edit. Medicală, București, 1981, p. 351—363 și 376—380.
- LAROS R., SWEET R., *Management of idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1975, 122, 182.
- LAROS R., KAGAN R., *Route of delivery for patients with immune thrombocytopenic purpura*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1984, 148, 901.
- LIAN E. et al., *Presence of a platelet aggregating factor in the plasma of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and its inhibition by normal plasma*, Blood, 1979, 53, 333—338.
- MARTIN J. N., MORRISON J., FILES J., *Autoimmune thrombocytopenic purpura: Current concepts and recommended practices*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1984, 150, 86.
- MAY H. Jr. et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pregnancy*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1976, 126, 452—487.
- MERGER R., LEVY J., MELCHIOR J., *Précis d'obstétrique*, Masson, Paris, 1979, 468—471.
- MIESCHER P. A., *Drug-induced thrombocytopenia*, Semin. Hematol., 1975, 10, 311, 325.
- MINCHINTON R. et al., *Autoimmune thrombocytopenia in pregnancy*, Br. J. Haematol., 1980, 44, 451.
- MURRAY J., HARRIS T., *The management of the pregnant patient with idiopathic thrombocytopenic purpura*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1976, 126, 449—451.
- NEAME P. B. et al., *Thrombocytopenia in septicemia: the role of disseminated intravascular coagulation*, Blood, 1980, 56, 88—92.
- NEWLAND A. C., TRELEAVEN J. G., MINCHINTON R. M., *High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia*, Lancet, 1983, 1, 84.
- NORIEGA-GUERRA I., et al., *Pregnancy in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1979, 133, 139.
- O'REILLY R., TABER B., *Immunologic thrombocytopenic purpura and pregnancy*, Obstet. Gynecol., 1978, 51, 590.
- PISCIOTTA A. et al., *Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura by exchange transfusion*, Am. J. Hematol., 1977, 3, 73—82.
- POPA G., *Vademecum de urgențe medicale*, Edit. Medicală, București, 1981, 134—135.
- PRITCHARD J. et al., *Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1976, 124, 855.

- PRITCHARD J., MACDONALD P., *Williams' Obstetrics*, 16th ed., Appleton-Century-Crofts / New York, 1981, chap. 9, 728—730.
- RAND J. et al., *Hemorrhagic disorders in pregnancy*, in CHERRY S. et al., *Rowinsky and Guttmacher's medical, surgical and gynecologic complications of pregnancy*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1985, chap. 21, 247—248.
- REDMAN C. et al., *Early platelet consumption in preeclampsia*, Br. Med. J., 1978, 1, 467.
- REYNOLDS P. et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura-remission following splenectomy*, Am. J. Med., 1976, 61, 439—447.
- RODRIGUEZ S. et al., *Neonatal thrombocytopenia associated with antepartum administration of thiazide drugs*, N. Engl. J. Med., 1964, 270, 881.
- ROSSI E. et al., *Thrombotic thrombocytopenic purpura : Survival following treatment with aspirin, dipyridamole and prednisone*, JAMA, 1974, 228, 1141.
- SAMAMA M., *Fibrination et défibrination (acquisitions récents)*, XXII^e Congrès National d'anesthésie et réanimation, Paris, Librairie Arnette, 1972, 11—19.
- SCHAEFER G., GRABER E., *Complications in obstetric and gynecologic surgery*, Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1981, 68.
- SCHMIDT R. et al., *High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura*, Lancet, 1981, 2, 475.
- SCOTT J., *Fetal growth retardation associated with maternal administration of immunosuppressive drugs*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1977, 123, 668.
- SCOTT J. et al., *Fetal platelet counts in the obstetric management of immunologic thrombocytopenic purpura*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1980, 136, 495.
- SPRAGUE C. et al., *Platelet transfusions and the pathogenesis of ITP*, JAMA, 1952, 150, 1193.
- STUART M. et al., *Effects of acetylsalicylic-acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis*, N. Engl. J. Med., 1982, 307, 902—912.
- TANCER M., *Idiopathic thrombocytopenic purpura and pregnancy*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1960, 79, 148.
- TERRITO M. et al., *Management of autoimmune thrombocytopenia in pregnancy and in the neonate*, Obstet. Gynecol., 1973, 41, 579.
- TRUDINGER B., *Platelets and intrauterine growth retardation in preeclampsia*, Br. J. Obstet. Gynecol., 1976, 83, 284.
- VANDEKERCKHOWE F. et al., *Thrombotic, thrombocytopenic purpura mimicking toxemia of pregnancy*, Am. J. Obstet. Gynecol., 1984, 150, 3, 320—322.
- VERMYLEN J., VERSTRAETE M., *L'Hémostase*, J. B. Baillière, Paris, 1981, chap. III, 64—66 și 43—67.
- VOKAER R., *Obstétrique (Grands syndromes)*, Masson, Paris, 1968, 17—25.
- WINTROBE M. et al., *Clinical hematology*, 8th ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1981, 1091—1113.
- WISCH N., TROY K., *Platelet disorders in pregnancy*, in CHERRY S., et al., *Rowinsky and Guttmacher's medical, surgical and gynecologic complications of pregnancy*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1985, chap. 19, 230—236.
- ZORN J. R. et al., *Fibrination et défibrination*, XXII^e Congrès National d'anesthésie et réanimation, Paris, Librairie Arnette, 1972, 85—95.

VIII. UTILITATEA INVESTIGĂRII PRENATALE A HEMOSTAZEI SANGUINE ÎN SCOPUL PREVENIRII PARȚIALE A RISCULUI PRIN SINDROAME HEMORAGICE LA NAȘTERE

(Profilul prenatal al hemostazei sanguine. Investigarea hemostazei sanguine în cadrul consultațiilor prenatale)

Orientarea preventivă în obstetrică, ca și importanța hemoragiilor prin sindroame hemoragice, justifică integrarea acestora din urmă în problematica consultațiilor prenatale.

În condițiile unui sindrom hemoragic, nașterea fie ea pe cale naturală, fie prin cezariană, poate constitui un risc hemoragic. Sindroamele hemoragice obstetricale sînt uneori dramatice și nu pot da răgazul necesar unor explorări hematologice de durată. Apariția prin surprindere a unei hemoragii importante prin tulburări ale coagulării sau ale hemostazei sanguine, în condițiile lipsei de investigație hematologică prealabilă a cazului, creează derută, necesită explorarea hematologică extemporanee și întîrzie stabilirea diagnosticului etiologic și a terapiei corecte.

Terapeutică sindroamelor hemoragice poate fi uneori riscantă (cum ar fi utilizarea antifibrinoliticele, a heparinei etc.) și ea trebuie bine justificată și fondată pe un diagnostic etiologic precis al sindromului hemoragic. Or, stabilirea tardivă a diagnosticului întîrzie instaurarea unei terapii corecte și înseamnă, de fapt, pierdere de sînge proaspăt, greu de compensat din punct de vedere calitativ. De aceea, în cadrul consultațiilor prenatale, ca o pregătire în vederea nașterii și pentru a da siguranță nașterii sau actului operator din punctul de vedere al hemostazei sanguine, devine obligatorie și investigarea hemostazei sanguine, prin antecedentele personale și familiale, prin examenul clinic și coagulograma de profil obstetrical — CPO (Negură, 1984). Și Arias (1984) consideră că tulburările de coagulare nu sînt neobișnuite și că este important să fie descoperite înainte de naștere.

Două criterii de clasificare a cauzelor sindroamelor hemoragice obstetricale au valoare practică, și anume: posibilitatea depistării lor în cadrul consultațiilor prenatale, pentru a putea lua măsuri preventive și pregătitoare; rapiditatea stabilirii diagnosticului etologic în urgențe.

Pentru primul criteriu de clasificare se vor lua în considerație:

— Cauze care pot fi diagnosticate și tratate, pe cât posibil, în cadrul consultațiilor prenatale și care nu vor mai constitui surprize în urgențe, putându-se lua măsuri preventive:

a) boala hepatică gravă și disfibrinogenemiile câștigate din cadrul bolii hepatice;

b) unele trombocitopenii periferice (preeclampsia, PTI); uzul aspirinei etc.; hipersplenism; trombopatiile congenitale etc.;

c) coagulopatiile ereditare: maladia von Willebrand, hemofiliile, parahemofiliile.

— Cauze care nu apar la consultațiile prenatale, dar pot fi anticipate, întrucât sînt sugerate de circumstanța etiologică obstetricală favorizantă pentru apariția unei hipo-sau afibrinogenemii câștigate (prin CIVD):

a) formele severe de sindrom vasculo-renal gravidic, care pot evolua spre preeclampsie, eclampsie, *abruptio placentae*. Preeclampsia eclampsia, sarcina asociată cu HTA cronică, cu boală renală cronică, cu diabetul zaharat (stări ce predispun la leziuni vasculare) pot fi asociate cu o incidență crescută de *abruptio placentae* (Pernoll, 1987);

b) retenția prelungită de făt mort sau de ou mort;

c) *placenta praevia*, care poate duce la mari hemoragii la naștere;

d) cauze previzibile ce pot provoca ruptura uterină;

e) sarcina asociată cu boala hepatică severă sau cu anemia megaloblastică;

f) inducerea avortului prin injectare intraamniotică de soluție salină hipertonică;

g) avortul septic și corioamniotita;

h) mola hidatiformă;

i) tromboflebita din cursul sarcinii, tratată cu heparină.

— Cauze care nici nu sînt prezente, nici nu pot fi anticipate la consultațiile prenatale și care pot determina sindroame hemoragice obstetricale „surpriză”:

a) HRP;

b) CIVD provocată de marile hemoragii din cursul nașterii: *placenta accreta*, ruptura uterină, hipotonia uterină rezistentă la tratament etc.; CIVD provocată de șocul prelungit de orice etiologie (inclusiv cel hemoragic, transfuzional, infecțios etc.);

c) trombocitopenii prin CIVD și prin transfuzii masive de sînge conservat și trombopatii cîștigate.;

d) șocurile prelungite de diferite cauze;

e) embolia amniotică;

f) fibrinoliza patologică primară (fibrinogenoliza);

g) anticoagulanții circulanți.

Pentru cel de-al doilea criteriu se va lua în considerație clasificarea cauzelor sindroamelor hemoragice după incidența lor crescîndă în obstetrică, care are mare importanță în sindroamele hemoragice obstetricale „surpriză”, deci în urgențe, pentru că ne conduce mai repede la diagnosticul etiologic (Negură, 1983).

Bazați pe marile statistici din literatura de specialitate (Alessandrescu și colab., 1965; Cornu, 1970; Merger și colab., 1979; Merskey și colab., 1967; Pritchard și MacDonald, 1980; Zorn, și colab., 1972) și pe experiența personală, care, în general, este limitată, se constată că în obstetrică sînt condiții particulare, o anumită patologie hemoragică prin tulburări ale coagulării și ale hemostazei sanguine. Marele capitol al hemofiliilor A și B are în obstetrică o frecvență excepțional de rară (Kondi, 1981). Sindroamele hemoragice prin vasculopatii au în obstetrică un rol minor, iar importanța factorilor etiologici ai sindroamelor hemoragice obstetricale este alta decît în patologia generală și în cea infantilă. Ca și Arias (1984), considerăm că factorii etiologici ai sindroamelor hemoragice obstetricale sînt:

1. *CIVD (hipo- sau afibrinogenemiile cîștigate)* care sînt 2‰, după o statistică americană (citată de Cornu, 1970). Aproape 2/3 din defibrinările acute și un număr de defibrinări cronice din patologia umană se găsesc în obstetrică (Merskey și colab., 1967).

2. *Bolile hepatice severe* (insuficiența hepatică gravă).

3. *Hemoragiile provocate de terapeutică* în cadrul tratamentului anticoagulant al maladiei tromboembolice din cursul sarcinii (Merger și colab., 1979; Favre-Gilly, 1972) prin hiperheparinemie, prin hipoprotrombinemie determinată prin derivații dicumarinei.

4. *Coagulopatii plasmatice ereditare*: boala von Willebrand; hemofilia feminină (excepțional de rară, după Kondi — 1981, după alți autori, nu ar exista și, în realitate, ar fi o formă clinică a bolii von Willebrand); parahemofiliile (excepțional de rare Alessandrescu și colab. 1965).

5. *Maladia von Willebrand, trombocitopatiile și trombostenia* sînt rare (Merger și colab., 1979; Favre-Gilly, 1972). În acest grup de boli există alterări ale funcției plachetare (TS prelungit), dar numărul trombocitelor este normal.

6. *Anticoagulanții circulanți.*

7. *Trombocitopeniile* : PTI — 1‰ (Merger și colab., 1979). Trombocitopeniile secundare sînt mai numeroase decît PTI, mai ales că cele mai frecvente trombocitopenii secundare în obstetrică apar în CID, în urma transfuziilor masive, în preeclampsie (Kitay și colab., 1977).

DIAGNOSTICUL SINDROAMELOR HEMORAGICE

(Negură, 1984, a)

Anamneza poate evidenția : intervenția chirurgicală, chiar mică în antecedente, care este un test de hemostază foarte concludent pentru afecțiuni ereditare (congenitale), ca boala von Willebrand ; insuficien  hepatică gravă, care poate determina deficiența factorilor de coagulare ; insuficien  renală, care poate determina tulburări ale func iei plachetare ; medicamente trombopenice și trombopatice.

Examenul clinic poate pune în evidență : boală hepatică gravă, splenomegalie, anemie etc. ; sarcină patologică, care poate constitui o circumstan   etiologică ce favorizează CVD (retenția prelungită de f t mort, sindromul vasculo-renal gravidic, *placenta praevia* etc. sarcina asociată cu : nefrită, HTA, diabet, anemia megaloblastică, în, care IIRP are o inciden   crescută.

Diagnosticul diferențial între o trombocitopenie și o coagulopatie. Asocierea purperei (peteșilor) cutanate cu echimozele permite excluderea unei coagulopatii. Dacă purpura este maculată, ro ie-violacee și diseminată oriunde pe suprafața cutanată a corpului, ea pledează pentru diagnosticul de trombocitopenie. Prezența acestei purpuri cutanate (a peteșilor) impune numărătoarea plachetelor (Popa, 1981). Spre deosebire de coagulopatie, în trombocitopenie : TC, fibrinogenul și factorul fibrinolitic sînt în limite normale (Merger și colab., 1979).

Diagnosticul de laborator. Pentru motivele arătate, s-a propus ,,o coagulogramă de profil obstetrical—CPO" (Negură, 1984, a și b), care se adaptează mai direct și mai bine la particularit  ile sindroamelor hemoragice obstetricale și orientează mai rapid și mai simplu diagnosticul și terapia dec  coagulograma standard.

CPO reprezintă un grup minim de probe concludente de laborator, care sînt totuși suficiente pentru a acoperi patologia hemoragică obstetricală prin tulburări ale coagulării și ale hemostazei sanguine. CPO conține următoarele probe :

1. a) *Dozarea fibrinogenului* (mai ales în circumstan e etiologice favorizante), ca element de referință, pentru a  ti de la ce se porne te, în caz că ulterior apar hemoragii prin hipofibrinogenemie c stigat  (fibrinogenul normal — 250—400 mg/100 ml) ;

b) *timpul de trombină* (TTr) : normal — 15 secunde ;

2. *Numărul trombocitelor* ;

3. *Timpul de sîngerare* (TS) este una din probele hematologice obligatorii. O prelungire a TS înseamnă cel mai adesea o trombocitopenie ; rareori corespunde unei alterări funcționale plachetare. De aceea, un TS prelungit impune numărătoarea trombocitelor.

Timpul de sîngerare se face obișnuit după metoda Duke (normal = pînă la 7 min), care poate fi infidelă. De aceea, cînd există sindroame hemoragice în antecedentele personale și familiale sau cînd TS este prelungit și numărul de trombocite este normal, TS se va executa după metoda Ivy (normal = 4—8 min, patologic = mai mare decît 10 min), care este mai fidelă pentru depistarea maladiei von Willebrand, a trombopatiei și a trombasteniei (Favre-Gilly, 1972 ; Merger și colab., 1979 ; Kitay și colab., 1977). TS nu se ia la pacientele ce au ingerat aspirină, salicilați și la cele cu anemie accentuată, întrucît poate fi prelungit.

4. *Timpul de protrombină Quick* (TQ sau PT) (normal = 12 secunde), care măsoară activitatea sistemului extrinsec (factorul VII) și a căii comune ambelor sisteme (factorii I, II, V și X), și *timpul de tromboplastină parțială* (PTT) sau *timpul cefalin-kaolin* (PTTK sau PTTA), care măsoară activitatea sistemului intrinsec (factorii VIII, IX, XI și XII) și a căii comune (factorii I, II, V și X).

PTTA este prelungit ori de cîte ori un factor de coagulare, exceptînd factorul VII, scade sub 30%, precum și în prezența heparinei sau a inhibitorilor endogeni.

După Wintrobe și colab. (1981), și Hillman (citât de Butoianu și Nicoară — 1973), TQ și PTT prelungite indică deficit de factorii I, II, V și X din calea comună, dar mai ales atrag atenția asupra posibilei existențe a unei boli hepatice, unei hipo-sau afibrinogenemii cîștigate, unei CID, unei fibrinolize acute patologice sau unui anti-coagulant circulant. Cînd TQ este normal și PTT prelungit, aceasta înseamnă deficiență de factori VIII, IX, XI (hemofilii, excepțional de rare). În CID pot exista deficiențe importante, cîștigate, de factori I, II, V și VIII (Favre-Gilly, 1972 ; Bonnar, 1978). TQ prelungit și PTT normal arată deficit izolat de factor VII, excepțional de rar. Teste speciale precizează diagnosticul.

5. *Diagnosticul fibrinolizei latente prin proba von Kaulla* (Favre-Gilly, 1972).

Precizarea prenatală a profilului hemostazei sanguine trebuie realizată sistematic în cadrul consultațiilor prenatale, dar este necesară mai ales la gravidele care au sindrom hemoragic în antecedentele personale și familiale (făcîndu-se astfel economie de investigații) și la cele la care examenul clinic evidențiază o circum-

stanță etiologică obstetricală favorizantă pentru apariția unei hipoafibrinogenemii cîștigate (prin CID sau prin fibrinoliză secundară). Aceste circumstanțe etiologice favorizante pentru CIVD sînt: retenția prelungită de făt mort sau *missed abortion*, în care eventuala apariție a unui sindrom hemoragic este prevăzută și dozările repetate de fibrinogen urmăresc o eventuală scădere a concentrației acestuia; disgravidii tardive (posibilitatea apariției apoplexiei utero-placentare, a preeclampsiei, a eclampsiei), *placenta praevia*, infecția amniotică etc., în care eventuala apariție a unui sindrom hemoragic poate fi bănuită.

Astfel, practic, se cercetează mai întîi antecedentele personale și familiale în direcția sindromelor hemoragice; se face examenul clinic și se stabilește diagnosticul clinic al circumstanțelor etiologice care favorizează apariția hemoragiilor prin tulburări de coagulare (mai ales prin hipo-sau afibrinogenemie, prin CIVD); se realizează coagulograma de profil obstetrical — CPO (Negură, 1984, a și b).

Stabilirea prenatală a profilului hemostazei sanguine are o serie de avantaje, și anume:

a) Se poate face corecția prenatală a anomaliilor hemostazei sanguine pentru prevenirea unui sindrom hemoragic: corectarea hematologică prenatală a sindromului hemoragic ereditar; evitarea medicamentelor și a altor cauze ce pot antrena un risc hemoragic (o trombocitopenie, o trombopatie etc.); evitarea inducerii avortului prin injectare intraamniotică de soluție salină hipertonică; monitorizarea coagulării și a hemostazei sanguine în retenția prelungită de făt mort, în sindromul vasculo-renal gravid și preeclampsie, în HTA, nefrită, boală hepatică severă, diabetul și anemia megaloblastică din cursul sarcinii, în anticoagularea heparinică etc.; rezolvarea tempestivă a retenției prelungite de făt mort, a placentei *praevia*, a molei hidatiforme, a cazurilor cu risc de ruptură uterină etc.; evitarea avortului septic și a corioamniotitei etc.

b) Se pot lua măsuri organizatorice, în sensul procurării din timp a preparatelor substitutive necesare, ca sînge proaspăt siliconat, plasmă proaspătă sau plasmă proaspătă congelată, concentrate plachetare (masă trombocitară), crioprecipitat etc.

c) Chiar o coagulogramă normală este utilă ca sistem de referință (dozarea fibrinogenului, numărul trombocitelor) în cazul apariției ulterioare a unui sindrom hemoragic, cum ar fi o hipofibrinogenemie cîștigată prin CID sau prin fibrinoliză secundară, hemoragie care nu a putut fi prevăzută la consultațiile prenatale.

d) Coagulograma de profil obstetrical (CPO) efectuată în cadrul consultațiilor prenatale are o componentă mai redusă (o formă simplificată), dar care poate fi extinsă adecvat și completată în cazul

aparitiei sindroamelor hemoragice (Negură, 1984, a și b). În cadrul sindroamelor hemoragice obstetricale, față de coagulograma standard, coagulograma de profil obstetrical (CPO) are avantajul că este mai simplă (economie de investigații), face economie de timp și sînge, orientînd mai rapid diagnosticul și terapeutila.

Este important ca ultima consultație prenatală să se efectueze cît mai aproape de momentul nașterii, pentru a putea cunoaște intervenția ultimilor factori care ar putea influența hemostaza sanguină. De altfel, măsurile preventive se aplică în continuare și în cursul nașterii și în *postpartum*.

BIBLIOGRAFIE

- ALESSANDRESCU D. și colab., *Probleme de practică și tehnică obstetricală*, Edit. Medicală, București, 1965, 462—470.
- BERCEANU ȘT. și colab., *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977 (Poppa C. și Enache Fl. : p. 181—217; Berceanu Șt. : p. 761—828; Poppa C. : p. 829—865; Coliță A. : p. 857—875; Enache Fl. și Poppa C. : p. 981—1001).
- BERNARD J., BESSIS M., *Abrégé d'hématologie*, Masson, Paris, 1970.
- BERNARD J., LEVY J.-P., VARET B., *Hématologie*, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1976, 2923—2924.
- BONNAR J., *British Journal Haematol.*, 1973, 23, 274.
- BONNAR J., *Scientific basis of obstetrics and gynecology*, sub red. Mac Donald R. Ronald, Churchill Livingstone, Edinburgh, ed. II, 1978, 249—373.
- BUTOIANU E., NICOARĂ ȘT., *Vademecum hematologic*, Edit. Medicală, București, 1973, p. 320—420.
- BUTOIANU E., NICOARĂ ȘT., *Terapeutila medicală* (sub red. Păun R.), Edit. Medicală, București, 1982, 86—103.
- CORNU P., *Fibrinolyses et défibrinations aiguës obstétricales*, in Varangot J., *Progrès en obstétrique*, Ed. Médicales Flammarion, Paris, 1970, 289—303.
- DAVIES A., TUDEHNAM D., *Haemostasis and thrombosis*, in Neatherall J., Ledingham G., Warrell A. (eds.), *Oxford textbook of medicine*, Oxford University Press, Oxford, 1987, 19231.
- FAVRE-GILLY J., *Fibrination et défibrination (acquisitions récentes)*, XXII^e Congrès National d'anesthésie et réanimation, Paris, Librairie Arnette, 1972, 21—46.
- HILL C., TAYLOR J., *Obst. Gynecol.*, *Brit. Cwlth.*, 1968, 75, 453.
- ISRAELS M.C. et al., *Lancet*, 1851, I, 1375.
- KITAY et al., *Coagulation defects*, in Danforth D. (ed.), *Obstetrics and Gynecology*, Medical Department Harper-Row Publishers, Hagerstown, 1977, chap. 34, 672—690.
- KONDI V., *Laboratorul clinic — Hematologie*, Edit. Medicală, București, 1981, 315—461.
- MARINESCU V., CUTCUDACHE C., *Fibrinoliza*, Edit. Academiei R.S.R., București, 1973.
- MENYASZ E., *Practica urgențelor obstetricale*, Edit. Dacia, Cluj, 1973, 164—175.
- MERGER R. et al., *Précis d'obstétrique*, Masson, Paris, 1979, 468—471.
- MERSKEY J. C. et al., *The defibrination syndrome, clinical features and laboratory diagnosis*, *Brit. J. Hematol.*, 1967, 13, 4, 528.
- NEGURĂ A., *Diagnosticul etiologic al hemoragiilor prin tulburări de coagulare în obstetrică*, *Rev. Med. Chirur.*, Iași, 1983, 3, 497—501.

- NEGURĂ A., CERNEA N., *Utilitatea coagulogramei de profil obstetrical (CPO) în prevenirea riscului hemoragie prin tulburări de coagulare la naștere (profilul prenatal al hemostazei sanguine—CPO în cadrul consultațiilor prenatale)*, vol. Al IX-lea Congres Național de Obst. și Ginecol., Craiova, 1984 a, 155—157.
- NEGURĂ A., CERNEA N., *Rolul coagulogramei de profil obstetrical (CPO) în stabilirea diagnosticului etiologic al hemoragiilor obstetricale prin tulburări de coagulare*. Vol. Al IX-lea Congres Național de Obst. și Ginecol., Craiova, 1984, b, 158—163.
- PAPILIAN M., *Coagularea singelui*, Edit. Academiei R.S.R., București, 1968.
- PERNOLL MARTIN L., *Third-trimester hemorrhage*, in Pernoll M., Benson R., *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment*, Appleton and Lange, Norwalk Connecticut / Los Altos California, 1987, chap. 22, 415—418.
- POPA G., *Cum tratăm sindroamele hemoragice?*, Edit. Medicală, București, 1973.
- POPA G., *Vademecum de urgențe medicale*, Edit. Medicală, București, 1981, 140—148.
- POPA G., *Actualități în hematologie*, Edit. Junimea, Iași, 1980, 132—151.
- PRITCHARD J., MACDONALD P., *Williams' Obstetrics*, Appleton-Century — Crofts/ New York, 1980, 487—526 și 877—892.
- RABY C., *Coagulations intravasculaires disséminées et localisées*, Masson, Paris, 1974.
- SAMAMA M., *Fibrination et défibrination (acquisitions récentes)*, XXII^e Congrès National d'anesthésie et réanimation, Paris, Librairie Arnette, 1972, 11—19.
- SORIA J., SORIA C., *Intérêt du dosage des produits de dégradation du fibrinogène dans le diagnostic des syndromes de défibrination*, Gazette Médicale de France, 80, 36, 1972, 11—19.
- STAMM H., *Koagulopathien während der Geburt und im Wochenbett*, Geburtsh. und Frauenheilk., 1962, 22, 671.
- TEODORESCU EXARCU I., *Fiziologia și fiziopatologia reproducerii umane*, Edit. Medicală, București, 1977, 498—517.
- TOURRIS H., HENRION R., DELACOUR M., *Abrégé illustré de gynécologie et obstétrique*, Masson, Paris, 1979, 325—331.
- VOKAER R., *Obstétrique (Grands syndromes)*, Masson, Paris, 1968, 17—25.
- WILLIAMS W. J., *Hematology*, Mc Graw-Hill, New York, 1972.
- WINTROBE M. M. et al., *Clinical hematology*, Lea and Febiger, Philadelphia, 1981.
- ZORN J. R., SAMAMA M., CONRAD J., *Fibrination et défibrination (acquisitions récentes)*, XXII^e Congrès National d'anesthésie et réanimation, Librairie Arnette, Paris, 1972, 85—95.

IX. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL UNUI SINDROM HEMORAGIC ÎN OBSTETRICĂ

STABILIREA PRELIMINARĂ A DIAGNOSTICULUI CLINIC DE SINDROM HEMORAGIC ÎN OBSTETRICĂ

Cauzele hemoragiilor obstetricale *postpartum*, dar și *postabortum* și după cezariană sînt : resturile placentare ; patologia de contracție și de retracție uterină (hipotoniile uterine) ; rupturile canalului de naștere (col uterin, vagin, perineu) și ale uterului ; un sindrom hemoragic (o tulburare a coagulării a hemostazei sanghine). Marea majoritate a hemoragiilor obstetricale *postpartum* sînt provocate de primele trei cauze, care sînt cele mai frecvente.

a. Hemoragia obstetricală determinată de un sindrom hemoragic este foarte rară și diagnosticul ei clinic poate fi stabilit numai după rezolvarea primelor trei cauze, care sînt obișnuite. Și ruptura uterină trebuie eliminată din cadrul diagnosticului diferențial, prin executarea controlului manual al cavității uterine și prin examinarea endocervicului cu valvele.

Hemoragia obstetricală care persistă după o hemostază locală defectuoasă sau insuficientă (chiuretaj uterin incomplet ; hipotonie uterină tratată insuficient sau cu hemostază inefficientă — hipotonia uterină rezistentă la terapie ; o sutură incorectă sau incompletă de col, vagin, perineu) nu este un sindrom hemoragic.

Dar sindromul hemoragic se poate asocia la una din cele trei cauze obișnuite.

b. Dacă însă cavitatea uterină este goală (fie că placentă expulzată este completă, fie că s-a făcut un control manual), dacă globul uterin de siguranță este prezent, dacă nu există rupturi ale canalului de naștere și ale uterului sau s-a făcut tratamentul corect și eficient al acestor cauze sau nu se constată nici un defect de hemostază chi-

rurgicală și dacă totuși în aceste condiții hemoragia obstetricală (eu sînge roșu, fluid fără cheaguri) persistă, atunci cauza ei poate fi un sindrom hemoragic (obișnuit coagulopatie prin CIVD).

c. De altfel, pot fi prezente și semnele de generalizare ale sindromului hemoragic, ca sîngerare persistentă la locul puncției venoase (iar singele extras într-o eprubetă nu coagulează sau T.C. se prelungește peste 10 min, sau cheagul e mic sau e moale, gelatinos, sau cheagul e lizat în mai puțin de 30 min). Alteori există echimoze, peteșii mucoase și cutanate mai ales la nivelul garourilor, purpură, sîngerare prelungită la locurile unde pacienta a fost bărbierită și acolo unde s-au făcut suturi (descoperirea venei), sîngerare la introducerea cateterului uretral, echimoze extinse sau hematoame ce se dezvoltă în jurul injecțiilor și cusăturilor, epistaxis și gingivoragie, hematemeză, hemoptizie apărută brusc, hematurie, uneori chiar semne de hemoragie cerebrală etc. (sugerînd trombocitopenia).

STABILIREA DIAGNOSTICULUI ETIOLOGIC AL SINDROMULUI HEMORAGIC ÎN OBSTETRICĂ

Stabilirea diagnosticului etiologic are o importanță deosebită, întrucît acesta justifică conduita etiologică, care este cea mai eficientă.

Dacă totuși se suspectează un sindrom hemoragic obstetrical, atunci se vor investiga clinic și prin teste de laborator în primul rînd cauzele cele mai frecvente ale sindromului și abia la urmă cele excepțional de rare. În acest mod există șansa de a descoperi mai rapid cauza sindromului hemoragic obstetrical. Astfel, va trebui să se țină seama de incidența descrescîndă a diferiților factori etiologici care produc sindroame hemoragice în obstetrică, după cum se va impune și selecționarea celor mai concludente și mai rapide probe de laborator. Economia de timp ce se realizează prin stabilirea cît mai urgentă a diagnosticului etiologic al sindromului hemoragic înseamnă, de fapt, salvarea unei cantități din singele ce se pierde pînă la instituirea unui tratament etiologic corect și eficient.

Pentru stabilirea cauzelor sindroamelor hemoragice în obstetrică, ne-am orientat după lucrările autorilor de prestigiu (Cornu, 1970); Merger și colab., 1979; Zorn și colab., 1972; Bonnar, 1978; Pritchard și MacDonald, 1980; Kitay și colab., 1977; Schaefer și Graber, 1981; Benson, 1983; Horger, 1984; Wisch și Troy, 1985; Talbert și Blatt, 1984; Arias, 1984) și după tabelul probelor de laborator obișnuite ale sindroamelor hemoragice obstetricale din lucrarea lui Rand și colab. (1985), care este punctul de vedere al unui laborator de hematologie de profil obstetrical (a se vedea tabelul nr. 7).



Astfel, cauzele sindroamelor hemoragice în obstetrică ar fi următoarele: 1) CIVD, cea mai frecventă cauză de sindrom hemoragic în obstetrică; 2) bolile hepatice severe și disfibrinogenemia; 3) anticoagularea heparinică; 4) coagulopatiile plasmatică ereditare sînt excepțional de rare, dar dintre ele cea care se întîlnește în procentaj mai crescut este boala von Willebrand; 5) boala von Willebrand și trombopatiile (grupul de diateze hemoragice congenitale și familiale, care au numărul plachetelor normal și TS prelungit) sînt foarte rare; 6) anticoagulanții circulanți (foarte rar); 7) trombocitopeniile.

Pentru precizarea cauzei sindromului hemoragic sînt necesare o serie de investigații extemporanee, și anume:

INTEROGATORIUL

— **Antecedentele personale hemoragice**, ca hemoragii abundente și prelungite la căderea dinților temporari și la extracțiile dentare; gingivoragii și epistaxisuri importante și neexplicate de o cauză locală; menoragii severe neexplicate de o cauză endocrină sau o cauză tumorală și care au necesitat transfuzii; hemoragii importante la traume sau la intervenții chirurgicale minore, care au semnificația celui mai bun test de hemostază; hemoragii mari după avorturi și nașteri, hemoragii neexplicate de vreo cauză locală etc. Toate acestea sugerează existența unui sindrom hemoragic ereditar, apărut în copilărie și care pînă la prima naștere a avut deja multe ocazii să se manifeste. Se face, astfel, economie de investigații. Antecedentele hemoragice familiale atestă caracterul ereditar al sindromului hemoragic (cea mai posibilă este boala von Willebrand).

— **Antecedentele și istoricul de boală hepatică.**

— **Istoricul** — ingestia de medicamente ce produc alergii (trombocitopenie alergică) sau medicamente ce pot produce trombocitopenie prin alt mecanism (toxice medulare etc.); medicamente ce produc trombopatie (trombastenie), ca aspirina, salicilații etc.; *primirea de transfuzii* (dacă a fost incompatibilitate de grup sanguin, care poate provoca șoc hemolitic și CIVD); dacă a fost sînge conservat în cantități mari (care poate provoca trombocitopenie importantă); *efectuarea unui tratament anticoagulant* (heparină, derivați ai dicumarinei).

EXAMENUL CLINIC OBIECTIV

La acest examen se pot constata:

— **Hemoragie genitală persistentă**, cu sînge fluid fără cheaguri care pune problema unei coagulopatii (posibil CIVD, anticoagulant)



etc. Aceasta poate proveni fie de la suprafața de dezinserție placentară, situată la nivelul segmentului uterin inferior (*placenta praevia*), fie de la o plagă (cervicală, vaginală, perineală, epiziotomie sau operatorie).

Dacă placenta a fost inserată normal, contracția și retracția uterină normale sînt capabile să asigure hemostaza după delivrență la nivelul suprafeței de dezinserție placentară. Coagularea ar juca un rol minor și nu ar avea consecințe hemoragice (Zorn și colab., 1972; Vokaer, 1968).

— Manifestările generale ale sindromului hemoragic.

— Prezența tabloului clinic al uneia din complicațiile obstetricale (bolile de bază) care pot provoca apariția unei CIVD.

Aceste boli de bază au fost prezentate la etiologia CIVD (*abruptio placentae*, retenția prelungită de făt mort, embolia de lichid amniotic, septicemiile etc.).

— Semne de boală hepatică severă: hepatomegalie, icter etc.

— Hemoragie continuă și foarte rezistentă la tratamente corecte (transfuzii de sînge proaspăt, plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat, transfuzie de concentrate plachetare etc., care nu reușesc să corecteze anomalia de hemostază (Kondi, 1981), care trezește suspiciunea existenței unui anticoagulant circulant.

— Purpura maculară, roșie-violacee, diseminată pe întreaga suprafață cutanată a corpului, care pledează pentru diagnosticul de trombocitopenie, dar poate fi și netrombocitopenică (alergomedicamentoasă, prin trombocitopatie).

— Splenomegalie, care poate explica o trombocitopenie prin hipersplenism.

— Prezența unor simptome cu semnificație hematologică, ca anemie, sîngerări la nivelul faringelui, al gurii, al limbii, adenopatie etc.

DIAGNOSTICUL CLINIC AL CAUZEI SINDROMULUI HEMORAGIC

Trebuie precizat de la început că, între coagulopatiile plasmatice din obstetrică, cele mai frecvente sînt cele dobîndite (cîștigate): CIVD, bolile hepatice severe, anticoagularea heparinică, iar CIVD este cea mai obișnuită cauză a unui sindrom hemoragic obstetrical. Hematoamele retroplacentare reprezintă etiologia preponderentă a coagulopatiilor de origine obstetricală (Boulanger și Dufour, 1985).

Tabloul clinic al complicațiilor obstetricale (al bolilor de bază, al circumstanțelor etiologice evocatoare a CIVD) care pot provoca o CIVD (ca apoplexia utero-placentară, retenția prelungită de făt mort, embolia amniotică, marile hemoragii obstetricale, stări septice etc.), purpura cutanată (care poate exista în contextul clinic

al unei CIVD, semnificând trombocitopenie), lipsa cauzelor locale obstetricale, manifestările locale și generale ale sindromului hemoragic, lipsa hemoragiilor la traumatisme și intervenții chirurgicale, orientează diagnosticul clinic spre CIVD.

Icterul, hepatomegalia și alte semne specifice pot îndrepta diagnosticul spre o boală hepatică severă.

Tratamentul anticoagulant (mai frecvent cu heparină), în contextul unui sindrom hemoragic, trezește suspiciunea unei supra-dozări, care, bineînțeles, trebuie verificată.

Sindromul hemoragic ereditar, depistat la antecedentele personale și familiale, poate orienta diagnosticul fie spre o coagulopatie plasmatică ereditară (*boala von Willebrand*), fie spre o trombocitopatie congenitală.

Coagulopatiile plasmactice ereditare sînt în obstetrică extrem sau excepțional de rare, iar dintre ele cea care se întâlnește totuși într-un procent mai ridicat este boala von Willebrand, deși excepțional de rar ar mai putea fi incriminată o deficiență ereditară a unui alt factor de coagulare (hemofilia A, hemofilia B, parahemofiliile etc). Trombocitopatia congenitală este foarte rară.

Hemoragia continuă și iremediabilă, cu tot tratamentul corect și perseverent, ridică problema existenței unui anticoagulant circulant.

Purpura cutanată poate fi trombocitopenică (numărul plachetelor sub $150\,000/\text{mm}^3$) și netrombocitopenică (numărul plachetelor peste $150\,000/\text{mm}^3$), aceasta din urmă putînd fi de cauză alergicomedicamentoasă (mai frecventă) sau provocată de o trombocitopatie. Nu trebuie uitat că cele mai obișnuite trombocitopenii sînt cele periferice, iar dintre acestea din urmă cele mai frecvente sînt cele secundare, ca trombocitopenia din CIVD, cea după transfuzii masive de sînge conservat, cea din preeclampsie și eclampsie, cea din septicemiile cu bacterii Gram-negative, cea indusă de medicamente (mai ales prin mecanism imuno-alergic) etc.

Trombocitopeniile secundare sînt mai frecvente decît PTI, dar tabloul clinic este asemănător.

Asocierea purpurei cu splenomegalia sugerează diagnosticul de trombocitopenie prin hipersplenism etc.

Aspirina, salicilații etc. pot induce trombocitopatia (trombastenia) cîștigată, care este mai frecventă decît cea ereditară.

EXPLORAREA DE LABORATOR

a) Cînd cauza sindromului hemoragic este evidentă clinic, rolul laboratorului este de a o confirma.

Trebuie reamintit că unele medicamente administrate bolnavei pot produce anomalii ale probelor de laborator, care pot crea confuzii, necesită investigații suplimentare de laborator pentru clarificare și consumă timpul, atât de important în urgențe. Astfel, aspirina, salicilații, derivații etc. pot produce anomalii ale TS, iar heparina poate prelungi mult testul PTT și, prin anomaliile de laborator produse, poate crea confuzii cu CIVD, necesitând neutralizarea ei pentru clarificare.

1. Pentru confirmarea CIVD trebuie probate mai ales hipofibrinogenemia sub $1,60\text{g}\%$ și trombocitopenia, care sînt cele mai constante și mai concludente teste în CIVD, dar trebuie determinate și PT, PTT, TTr, PDF și TLCE. Obişnuit, în contextul bolii de bază, care poate produce CIVD, se execută o serie de probe care pot da un rezultat într-o oră și care au fost deja menționate, sau probe extemporanee la pat (test clinic simplu pentru aprecierea coagulării, etc.).

2. Trombocitopenia se confirmă prin numărătoarea plachetelor, care se poate face în urgențe prin metoda frotiului colorat cu MGG (Kitay-Danforth și colab., 1977 ; Butoianu și Nicoară, 1982).

3. Boala hepatică gravă este confirmată prin probele speciale ale funcțiilor hepatice, la care se adaugă și probe pentru evaluarea hemostazei.

4. Pentru a evidenția heparina în circulația sanguină, Kondi (1981) recomandă testul cu protamină, care, neutralizînd heparina, normalizează TTr prelungit.

5. Întrucît confirmarea bolii von Willebrand necesită probe speciale, care consumă timp, unii specialiști în terapie intensivă (Favre-Gilly, 1972) au grupat boala von Willebrand alături de trombocitopatii, ambele boli avînd două teste comune : numărul plachetelor normal și TS prelungit (după metoda Ivy) peste 10 minute.

În mod diferențiat, PTT este prelungit peste 40 de secunde în boala von Willebrand și este normal, adică sub 40 de secunde, în trombocitopatie.

Dintre coagulopatiile plasmatiche ereditare, mai importantă în obstetrică este boala von Willebrand. Pentru celelalte coagulopatii ereditare se face determinarea factorului de coagulare deficient.

6. Cînd se suspicionează un anticoagulant circulant, fiind vorba de un sindrom hemoragic rezistent la tratamentul corect și prelungit, se impune cu necesitate colaborarea cu un specialist hematolog.

b) Cînd cauza sindromului hemoragic nu este evidentă clinic, rolul laboratorului este acela de a o descoperi și, de aceea, coagulograma trebuie să fie mai cuprinzătoare și să conțină probe pentru toate cauzele sindroamelor hemoragice obstetricale.

Tulburările de coagulare ereditare se manifestă pînă la vîrsta reproducerii și sînt, deci, cunoscute. Antecedentele personale (hemoragii la traumatisme și intervenții chirurgicale) și familiale furnizează informațiile necesare. De altfel, hemoragiile prin tulburări de coagulare ereditare sînt foarte rare în obstetrică. Astfel sînt cele din boala von Willebrand, disfuncțiile plachetare ereditare (trombastenia etc.), hemofiliile A și B, alte coagulopatii (parahemofilia etc.).

O atenție deosebită trebuie îndreptată spre sindroamele hemoragice obstetricale cîștigate :

— în primul rînd, pentru că acestea pot fi mai puțin cunoscute mai ales la gravidele care nu au fost investigate prenatal, și pentru că este posibil ca ele să nu se fi manifestat pînă în momentul nașterii sau al cezarienei ;

— și, în al doilea rînd, pentru că cele mai frecvente hemoragii obstetricale prin tulburări ale coagulării sau ale hemostazei sanguine sînt cele cîștigate, ca, de exemplu, cele din defibrinări (CIVD), boli hepatice (disfibrinogenemii), anticoagularea heparinică, anticoagulanți circulanți, trombocitopenii secundare, ca cea din CIVD, cea determinată de administrarea de cantități mari de sînge conservat, cea din preeclampsie etc. De aceea, este utilă o dirijare a investigațiilor de laborator, mai întîi în direcția sindroamelor hemoragice cîștigate, întrucît există șanse mai mari și mai rapide de a se stabili diagnosticul etiologic.

Pentru evidențierea cauzelor hemoragiilor obstetricale prin tulburări ale coagulării și ale hemostazei sanguine, Kitay și colab. (1977) recomandă o serie de teste de triaj, care sînt disponibile și aduc o informație corespunzătoare, permițînd identificarea defectelor de coagulare, întîlnite în mod obișnuit ca niște complicații ale unor stări patologice obstetricale.

Aceste teste sînt :

1. Numărătoarea de plachete (a se vedea metoda rapidă).
2. Funcția plachetelor (TS — metoda Ivy).
3. Concentrația de fibrinogen (determinarea cu ajutorul trombinei).

Redăm, după Kitay și colab. (1977), aprecierea orientativă, rapidă, a cantității de fibrinogen în plasmă cu ajutorul trombinei. Această tehnică este o procedură simplă, rapidă, promptă, la pat, aplicabilă pentru situații urgente. Tuburile test, conținînd 0,1 ml trombină, sînt păstrate într-un frigider și încălzite în mînă cînd sînt pregătite pentru întrebuintare. Dacă adăugarea de 23 de ml sînge într-un tub conținînd 0,1 ml trombină are drept rezultat un cheag solid în timp, se presupune că concentrația de fibrinogen circulant ar fi de cel puțin 150 mg/100 ml. *Dacă cheagul este asemănător cu*

gelatina, se poate presupune o concentrație de fibrinogen de 50—100 mg/100 ml. Dacă nu rezultă nici un cheag, concentrația de fibrinogen este mai mică de 50 mg/100 ml, putînd fi chiar zero. Kondi (1981) menționează o metodă de apreciere rapidă, orientativă, a cantității de fibrinogen în plasmă, tot cu ajutorul trombinei.

4. Determinarea timpului de tromboplastină parțială (PTT) sau a timpului de cefalină, care testează toți factorii, cu excepția factorului VII și a trombocitelor, adică măsoară activitățile factorilor VII, IX, XI și XII (ai căii endogene, ai sistemului de coagulare intrinsec) și ale factorilor I, II, V și X, comuni pentru ambele sisteme. Valorile normale sînt în cursul sarcinii sub 40 secunde (Arias, 1984; Horger, 1984).

Există și un test activat, timpul de tromboplastină parțială activat (PTTA) sau timpul de cefalină—kaolin (PTTK).

5. Determinarea timpului de protrombină (PT) sau a timpului Quick (TQ) care măsoară activitatea factorului VII, specific pentru sistemul de coagulare extrinsec sau pentru calea exogenă, și a factorilor I, II, V și X, comuni pentru ambele sisteme. Valorile normale sînt de 13—15 s. Astfel, un PT prelungit va arăta o deficiență de factori VII, X, V, II și I. Acești factori sînt deficienți în bolile de ficat (fiind sintetizați în acesta), precum și în lipsa de vitamina K₁ (cu excepția factorului V, toți sînt dependenți de vitamina K₁). Printr-o corelare a acestor două teste de triaj, de execuție rapidă, într-o schemă a lui Hillman, modificată de Butoianu și Nicoară (1982), se poate localiza deficiența factorilor plasmatici ce determină unele sindroame hemoragice (a se vedea fig. 2 și tabelul nr. 4).

6. Măsurarea PDF (testul aglutinării latexului, testul *Staphylococcus clumping*).

Pentru descoperirea cauzei unui sindrom hemoragic în obstetrică au fost propuse în literatura medicală și alte scheme.

Astfel, prezentăm în continuare un tabel cu probele de laborator obișnuite ale sindroamelor hemoragice obstetricale (după Rand, 1985, modificat). Este punctul de vedere al unui laborator de hematologie de profil obstetrical (tabelul nr. 7).

Pentru diagnosticul de laborator al coagulopatiilor plasmatice cîștigate, Wintrobe și colab. (1981) au propus o schemă de investigații, care însă trebuie privită numai ca un ghid general, întrucît se adresează patologiei generale. Prezentăm la pag. 184 această schemă, care este punctul de vedere al unui hematolog.

Cînd examenul clinic nu poate preciza cauza sindromului hemoragic, devine necesară explorarea de laborator, urgentă și cît mai sistematică, a hemostazei sanguine prin coagulograma de profil obstetrical — CPO completă și extemporanee (Negură și Cernea, 1984, b)

Probele de laborator obișnuite ale sindroamelor hemoragice

Tulburarea hemostazei	PTT ←————→	PT(TQ) ————→	Nr. PL ←————→	TS ————→	TTr ←————→	TR ————→	F.I ————→
CIVD	p	p	s	p	p	p	s
Fibrinoliza secundară CIVD	p	p	s	n	p	p	s
Bolile hepatice	fp	fp	fs	v	fp	fp	v sau s
Anticoagularea heparinică	p	fn	n	n	p	n	n
Disfibrinogenemia	fn	fn	n	n	p	p	n
Purpura trombocitopenică imunologică (PTI)	n	n	s	p	n	n	n
Purpura trombotică trombocitopenică (TTP)	n	n	s	p	n	n	n
Boala von Willebrand	Mp	n	n	p	n	n	n
Disfuncții plachetare	n	n	Mn	p	n	n	n
Hemofilii A, B	p	n	n	n	n	n	n
Alte coagulopatii			Dozarea factorilor coagulării				
Anticoagulant circulant	p	p	Plasma normală proaspătă, amestecată cu plasma ce conține un anti-				

LEGENDA: Primele patru probe reprezintă „testele screeningului primar”. Probele subliniate pot fi executate în mai puțin de o oră. ↔ reprezintă corelările probelor; PTT — timp de tromboplastină parțială; PT sau TQ — timp de protrombină (Quick); PL — numărul plachetelor; TS — timp de singerare; TTr — timp de trombină; TR — timp de reptilază; F.I — fibrinogenul; PDF — produși de dezintegrare ai fibrinei și fibrinogenului;

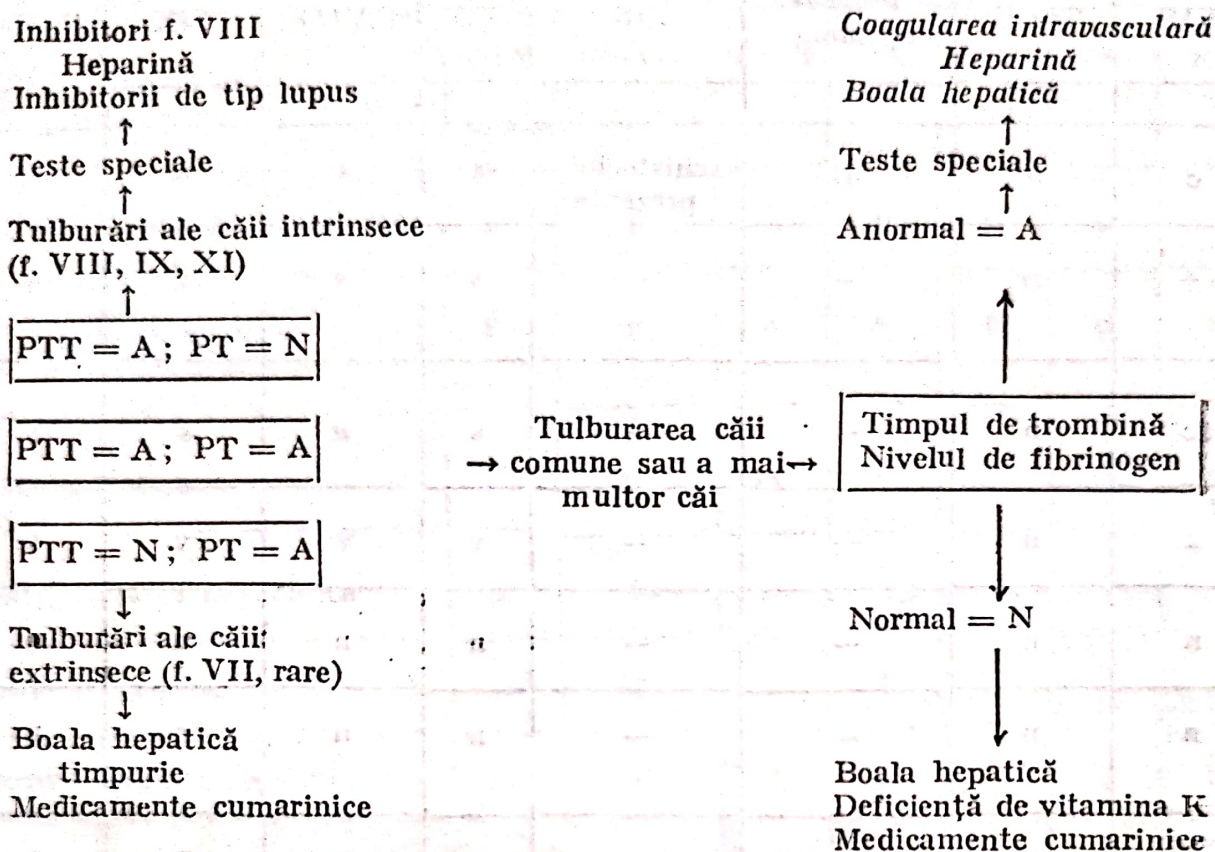
PDF	TLCE	Paraco- agularea	FrS	F.V	F.VIII	F.IX	F. II
c	n	+	schistocite prezente	s	s	n	s
c+++	sr	—	—	s	s	n	s
fc	n	—	—	s	n	s	s
n	n	—	—	v	v	v	v
n	n	—	—	n	n	n	n
n	n	—	—	n	n	n	n
n	n	—	—	n	n	n	n
n	n	—	—	n	Ms	n	n
n	n	—	—	n	n	n	n
n	n	—	—	n	HA=s	HB=s	n

găsește unul din ei scăzut

coagulant nu corectează tulburarea și nu normalizează testul coagulării

TLCE — timp de liză a cheagului euglobulinic; FrS — frotiul sanguin pentru schistocite; F.V — proaccelerina; f. VIII complex: f. VIIC = AHF = factorul anti-hemofilic; f. VIII R = factorul von Willebrand (f. VIII R: Ag — factorul VIII-„related antigen” + f. VIII R: RC); F. IX — factorul Christmas; F. II — protrombina; n — normal, p — prelungit, v — variabil, f — frecvent, c — crescut, s — scăzut sr — scurtat, M — în majoritatea cazurilor, ↔ corelarea probelor.

Schemă de investigații pentru diagnosticul de laborator al coagulopatiilor plasmatice cîștigate
(Wintrobe și colab., 1981)



Conținutul coagulogramei din cursul unei hemoragii prin tulburare a coagulării sau a hemostazei sanguine nu poate fi același cu cel al coagulogramei din cadrul consultațiilor prenatale, întrucît apariția hemoragiei are semnificația intervenției posibile a noi factori etiopatogenici (CID, FS, FP etc.), care nu pot fi prevăzuți și diagnosticați prenatal.

CPO din cadrul hemoragiilor obstetricale prin tulburări ale coagulării sau ale hemostazei sanguine are un rol de diagnostic urgent, un scop curativ și trebuie să stabilească și mecanismul patogenic al hipofibrinogenemiilor (CID sau FS). Această coagulogramă este completă, avînd în plus testul de gelificare cu etanol, testul TRF Bertrand — 1974, testul von Kaulla, determinarea PDF etc. (Negură și Cernea, 1984, b).

Pentru a corespunde rolului de diagnostic urgent, CPO trebuie să fie constituită dintr-o baterie minimă de probe concludente și de execuția rapidă (chiar dacă nu sînt de mare precizie), capabilă să

acopere întreaga patologie hemoragică obstetricală prin tulburări ale coagulării și ale hemostazei sanguine. Investigațiile utile și concludente se execută în ordinea frecvenței și a importanței descrescînde a factorilor etiologici ai sindroamelor hemoragice obstetricale, pentru a ajunge cît mai rapid la diagnosticul etiologic (Negură și Cernea, 1984, b).

Conținutul coagulogramei de profil obstetrical ar trebui să fie codificat, mai ales în urgențele hemoragice, întrucît variază după autori și este fie insuficient (nu acoperă întreaga patologie hemoragică obstetricală prin tulburări ale coagulării și ale hemostazei sanguine), fie supraincărcat cu probe neconcludente sau inutile, de execuție greoaie și care consumă timpul atît de prețios în urgențele hemoragice.

În funcție de posibilitățile de laborator, CPO ar putea să conțină următoarele probe :

1. Diagnosticul hipo- sau afibrinogenemiei cîștigate prin una din metodele rapide : a) dozarea fibrinogenului ; b) testul celor cinci tuburi (Cornu) sau testul simplificat al celor trei tuburi (Merger și colab. 1979 ; Zorn și colab., 1972 ; c) una din metodele rapide (probe cu trombină) de apreciere orientativă a concentrației de fibrinogen (Kitay și colab., 1977 ; Kondi, 1981 ; Cudeudache, 1973 ; Poppa, 1977, etc.) ; d) asocierea dintre testul observării cheagului (Pritchard și MacDonald, 1980) sau studiul coagulării în tub, sau examenul formării cheagului (Vokaer, 1968 ; Bonnar, 1978 ; Merger și colab., 1979 ; Zorn și colab., 1972 etc.), sau timpul de coagulare după metoda Lee și White cu un test de coagulare cu trombină sau cu determinarea timpului de trombină (Pritchard și MacDonald, 1980 ; Kitay și colab., 1977 ; Raby, 1974 ; Kondi, 1981 ; Cudeudache, 1973 ; Butoianu și Nicoară, 1982 ; Poppa, 1977 etc.).

În cazul în care sîngele este incoagulabil, pentru a putea afirma hipo- sau afibrinogenemia, Cudeudache (1973) recomandă *proba de diagnostic diferențial între hipo- sau afibrinogenemie și anticoagulanții circulanți*, care pot și ei produce o incoagulabilitate sau o prelungire a timpului de trombină. Dacă plasma normală și proaspătă, care conține fibrinogen, corectează timpul de trombină al plasmei de testat, se exclude prezența anticoagulantului și se consideră că timpul de trombină este prelungit prin hipo- sau afibrinogenemie. Lipsa de corecție arată prezența anticoagulantului, dar nu exclude hipo- sau afibrinogenemia. Obîșnuit, este vorba de anticoagulanți cu activitate antitrombinică : anticoagulanți de tip heparinic și PDF.

Pentru aceleași motive, Raby (1974) afirmă că în paralel cu timpul de trombină trebuie să se execute *testul de reptilază* (reptilaza se comportă ca și trombina, dar nu este influențată de heparină, ci de PDF).

O dată stabilită hipo- sau afibrinogenemia, se cercetează *mecanismul patogenic* : CID cu o eventuală fibrinoliză secundară CID (care este cea mai frecventă) sau fibrinoliză primară (excepțional de rară).

Pentru diagnosticul de CID pledează : contextul clinic evocator ; hipo- sau afibrinogenemia ; trombocitopenia sub $100\,000/\text{mm}^3$; pozitivitatea testului de gelificare cu etanol (probă de paracoagulare) ; evidențierea unei hipercoagulabilități reale sau potențiale printr-un test de transfer, ca TRF Bertrand (timpul de recalcifiere fibrinogen, cu valori normale de 6 min. și 30 secunde — 8 min.) ; timpul de protrombină Quick prelungit ; testul von Kaulla, care este negativ, dar care, în caz de fibrinoliză secundară CID, se pozitivează, după cum și PDF, cresc, persistând trombocitopenia și hipoprotrombinemia (Kondi, 1981).

Pentru diagnosticul de fibrinoliză (acută patologică) primară, care este excepțional de rară, pledează : contextul intervenției chirurgicale extensive ; pozitivitatea intensă a testului von Kaulla (timpul de liză al cheagului euglobulinic — școala franceză), care este cel mai concludent, cu valori patologice (pozitiv sub o oră, grav sub 30 min) ; numărul normal de trombocite ; creșterea puternică a PDF (Kitay și colab., 1977 ; Tourris și colab., 1979. După Soria (1973) și Pritchard și MacDonald (1980), testul evidențierii PDF nu este suficient de concludent.

2. Numărarea trombocitelor printr-o metodă rapidă (Kitay și colab., 1977 ; Butoianu și Nicoară, 1982 etc.), chiar dacă nu este de mare precizie.

3. Timpul de sîngerare (TS), obișnuit după metoda Duke, dar, cînd există sindroame hemoragice în antecedentele familiale și personale sau cînd TS este prelungit și numărul trombocitelor este normal, atunci TS se va executa după metoda Ivy, care este mai fidelă pentru depistarea maladiei von Willebrand, a trombocitopatiei și a trombasteniei congenitale (Favre-Gilly, 1972 ; Merger și colab., 1979).

4. Timpul de protrombină Quick (PT sau TQ) și timpul de tromboplastină parțială (PTT) sau timpul de cefalină-kaolin (PTTK), după Butoianu și Nicoară, 1982 ; Pritchard și MacDonald, 1980 ; Kitay și colab., 1977 ; Wintrobe și colab., 1981 etc. Corelarea lor se face conform cu tabelul nr. 4 (Wintrobe și colab., 1981) și cu schema lui Hillman, modificată de Butoianu și Nicoară (1982) (fig. 2).

PT și PTT prelungiți arată deficit de factori I, II, V și X din calea comună, dar mai ales atrag atenția asupra existenței posibile a unei hipo- sau afibrinogenemii, a unei CIVD, a unei fibrinolize sau a unui anticoagulant circulant.

În CIVD și FP pot exista deficiențe importante de factori VIII și PTT prelungit.

5. Testul de gelificare cu etanol (paracoagulare).

6. Testul von Kaulla sau testul von Kaulla sensibilizat (Raby) și un test de apreciere rapidă a PDF. Acestea sînt utile mai ales pentru a putea surprinde tempestiv o eventuală hiperfibrinoliză secundară CID.

Întreaga baterie de teste trebuie repetată la interval de 1 —2 ore.

COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

(Defibrinările obstetricale, hipo- sau afibrinogenemia cîștigată)

Sindroamele hemoragice prin hipo- sau afibrinogenemie cîștigată sînt consecința fie a unei CIVD (cel mai frecvent), fie a unei fibrinolize secundare CIVD, fie a unei boli hepatice severe, prin disfibrinogenemie (rareori).

În acest cadru se pot deci întîlni CIVD și fibrinoliza secundară CIVD, după majoritatea autorilor. Atît în CIVD, cît și în fibrinoliza secundară CIVD, deficitul nu este numai al fibrinogenului (factorul I), ci și al factorilor V și VIII (iar în CIVD există și deficit de factor II), deficitul de factor I fiind cel mai important. Rareori, cauza hipo-fibrinogenemiei cîștigate poate fi o boală hepatică. Normal, cifra fibrinogenemiei este de 4—5 g %₀₀ (Merger și colab., 1979). Sîngele poate deveni incoagulabil cînd fibrinogenul scade sub 1,5 g %₀₀ (Cutcudache, 1973). Pentru hemostază este necesar un nivel de fibrinogen de 1 g %₀₀ (Butoianu și Nicoară, 1982).

Simptomatologia este reprezentată de prezența anumitor circumstanțe etiologice, obstetricale sau din patologia generală, fiecare cu tabloul clinic propriu, ca boli de bază, în care există posibilitatea apariției unei CIVD, urmată uneori de fibrinoliza excesivă, secundară CID (Bonnar, 1978). În acest context clinic sugestiv pot apărea hemoragii uterine prin tulburări ale coagulării, hemoragii persistente cu sînge incoagulabil, precum și manifestări hemoragice generale. Aceste circumstanțe etiologice obstetricale și din patologia generală (bolile de bază) sînt: a) *abruptio placentae* (CIVD acută); b) retenția prelungită de făt mort sau *missed abortion* (CID subacut); c) embolia de lichid amniotic (atenție la diagnosticul diferențial cu corioamniotita, cu emboliile pulmonare septice, precum și cu supraîncălcarea venoasă lichidiană); d) marile hemoragii obstetricale (de exemplu, cele din *placenta praevia*, *placenta accreta*, atonia uterină, ruptura uterină etc.), cînd sînt insuficient compensate cantitativ și calitativ sau prea tîrziu; e) septicemiile (CID acută), in-

fecția intrauterină (mai ales cea cu germeni gram-negativi); infecția amniotică (corioamniotită), infecția postpartum, avortul toxicoseptic (CID acută); f) hemolizele acute (CID acută); g) șocul prelungit de orice etiologie, șocul hemoragic, șocul toxi infecțios, șocul hemolitic post-transfuzional prin incompatibilitate de grup sanguin etc.; h) inducerea avortului prin injectare intraamniotică de ser clorurat hipertonic sau prin prostaglandină E_2 ; i) eclampsia și pre-eclampsia (și, în general, disgravidia tardivă); j) nașterile și chiar sarcinile prelungite; k) mola hidatiformă; l) sarcinile cu izoimunizare; m) bolile hepatice (cirozele) etc. (Bonnar, 1978). De altfel, în stările menționate, este obligatoriu să se cerceteze prin examenele de laborator (de hematologie) dacă sistemul hemostatic este normal, pentru a fi luate măsurile organizatorice necesare: aprovizionarea cu sânge proaspăt, plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat, concentrate plachetare etc.

În condițiile în care diagnosticul diferențial al unei hemoragii obstetricale exclude posibilitatea unei cauze obstetricale locale sau a unui defect de hemostază locală, trebuie suspectată hemoragia prin tulburare de coagulare, hemoragie care este persistentă și după tratamentul corect al cauzelor obstetricale locale menționate, *sîngele fiind incoagulabil* (Zorn și colab., 1972), sau *cu cheaguri moi, gelatinoase, incomplete și rapid lizate* (Luca, 1989). Hemoragia poate proveni fie de la nivelul uterului (segmentul inferior), fie de la nivelul unor decolări operatorii, al suturilor corecte ale unor plăgi operatorii sau vaginale, fie al unei epiziotomii. Sînt prezente și semnele de generalizare ale sindromului hemoragic. Referindu-se la tabloul clinic al unui sindrom hemoragic din *postpartum*, Merger și colab. (1979) arată că hemoragia este adesea abundentă, dar poate fi și moderată; oricum, hemoragia este persistentă cu sânge fluid, fără nici un cheag (dacă se văd totuși cheaguri, acestea sînt cele ale HRP cauzal, formarea lor fiind anterioară declanșării sindromului hemoragic). Hemoragia apare și persistă, deși nu se constată nici una din cauzele locale obișnuite ale hemoragiei din lehzia imediată. Globul de siguranță uterină este prezent, placenta este completă (sau controlul cavității uterină nu evidențiază resturi placentare), nu sînt soluții de continuitate ale părților moi materne (perineale, vaginale, cervicale, uterine), sau, chiar dacă sînt, sutura lor corectă nu reușește să stăpînească hemoragia. Există, de regulă, un colaps progresiv, care evoluează spre șoc.

Diagnosticul clinic pozitiv se bazează pe acest ansamblu simptomatic: 1) lipsa cauzelor obstetricale locale (a patologiei de contracție și de retracție uterină, a resturilor placentare, a leziunilor tractului genital matern); 2) hemoragia genitală persistentă cu *sînge lichid, fără cheaguri*; 3) circumstanțe etiologice specifice, evocatoare; 4) mani-

festările generale ale sindromului hemoragic; 5) antecedentele personale, familiale și istoricul nu evidențiază hemoragii la intervențiile chirurgicale și traumatismele anterioare.

Alte forme clinice sînt (Merger și colab., 1979); a) latente, cînd se fac examene hematologice sistematice în circumstanțele etiologice amintite; b) localizate, cînd numai sîngele care se scurge din căile genitale este incoagulabil, iar sîngele prelevat din venă nu prezintă anomaliile hematologice din afibrinogenemie. Forma localizată este instabilă și se poate generaliza; c) cu manifestări extragenitale: hematurie, hematemeză, hemoptizii, echimoze; d) hemoragii în masă, recunoscute cu ocazia unei intervenții pe cale înaltă, cînd sîngerarea apare la toate inciziile suturate sau chiar la decolări.

Diagnosticul de laborator. În cazul cînd există disponibil un hematolog și un laborator specializat, se pot face probe urgente hematologice de specialitate. Această posibilitatea este însă foarte rară. Cel mai adesea, obstetricianul care se confruntă cu un sindrom hemoragic este ajutat puțin și cu întîrziere și, cum terapeutica nu poate aștepta (întrucît este vorba de hemoragii importante), el trebuie să se ajute singur, cu probe de laborator simple, de execuție rapidă și concludente pentru terapie. Și Streif și colab. (1969) afirmă că, în aceste situații urgente, în care trebuie să diferențiem o CIVD de o FP, probele simple și rapide sînt mai utile în practică, chiar dacă sînt mai grosolane. Probele specializate, dar complicate, care necesită mai mult timp pentru execuție, deși sînt mai precise, au valoare practică inferioară.

Ținînd seama de caracterul surprinzător și dramatic al sîngerărilor obstetricale prin tulburări ale coagulării sau ale hemostazei sanguine, se impun măsuri organizatorice corespunzătoare. Este necesară alegerea unor probe de laborator simple și rapide, care, executate de un personal medical instruit, dar nu ultraspecializat, să realizeze un examen sistematic și urgent al hemostazei, examen care trebuie să acopere cît mai mult din patologia hemoragică obstetricală prin tulburări ale coagulării și ale hemostazei sanguine și care trebuie să preceadă reanimarea, dar nu să o întîrzie. Acest examen trebuie să justifice acțiunile terapeutice, care de altfel nu sînt anodine și pot prezenta riscuri. Probele de laborator care necesită mult timp de execuție nu sînt utile și împiedică terapeutica urgentă. Probele hematologice specializate pot fi foarte utile dacă sînt realizabile urgent. Este necesar ca probele de sînge pentru investigații în direcția unui sindrom hemoragic să fie prelevate înainte de instalarea catederului, pentru a nu avea în sînge nici măcar urme de heparină, care ar putea produce confuzii și dificultăți în stabilirea diagnosticului de laborator.

O schemă de explorare extemporanee (urgentă, la pat) trebuie să fie simplă și clară, să nu ceară interpretări dificile, pentru a putea fi înțeleasă de un obstetrician practician, întrucât prezența, în toate cazurile de hemoragii obstetricale, a unui hematolog specializat este iluzorie, chiar în spitalele dotate și încadrate optim. O astfel de schemă trebuie să răspundă cât mai urgent cel puțin la câteva întrebări: 1) dacă este o hipo- sau afibrinogenemie sau nu? Faptul că sângele bolnavei este incoagulabil se poate datora fie hipo- sau afibrinogenemiei, fie prezenței unui anticoagulant, așa încât, în prezența unui sânge incoagulabil, devine obligatoriu diagnosticul diferențial între afibrinogenemie și prezența unui anticoagulant; 2) dacă rămâne diagnosticul de hipo- sau afibrinogenemie, atunci se pune problema prin ce mecanism patogenic s-a produs: prin CIVD sau prin fibrinoliză patologică secundară CIVD sau primară; 3) dacă există o trombocitopenie, aceasta este singura cauză a tulburării hemostazei sanguine? sau este vorba de trombocitopenia din cadrul CIVD? Ea are importanță în diagnosticul diferențial dintre CIVD (unde există trombocitopenie) și fibrinoliză acută patologică primară (unde nu există trombocitopenie); 4) cum este TS, care prezintă importanță în stabilirea diagnosticului de maladie von Willebrand etc.

Deci, în primul rînd, se face proba hipo- sau afibrinogenemiei și, în al doilea rînd, se stabilește mecanismul patogenic, dacă este vorba de o CIVD sau de o fibrinoliză patologică secundară CIVD sau primară. Astfel, după Vokaer (1968), dacă formarea cheagului nu este obținută în mai puțin de 10 min, înseamnă că nivelul de fibrinogen este inferior la 100 mg la %. Redizolvarea cheagului format în mai puțin de 30 min la 37°C evidențiază o activitate fibrinolitică patologică sigură.

Pentru *diagnosticul etiologic rapid al marilor hemoragii obstetricale prin tulburări ale coagulării în situațiile de extremă urgență*, Cornu (1970) propune **testul celor cinci tuburi** (fig. 4), un test hematologic realizabil în sala de naștere, care reușește în mai puțin de o oră să evidențieze o defibrinare intensă, o CID sau o fibrinoliză acută patologică.

Rezultatele și interpretările testului celor cinci tuburi sînt, după Cornu (1970), următoarele:

a) În primul tub se urmărește TC (Lee și White) al singelui nativ, timp care poate fi normal sau prelungit, și eventual, liza spontană a cheagului format, în mai puțin de o oră. Sângele poate rămîne lichid, incoagulabil (lipsă de fibrinogen, prezența de anticoagulanți circulanți).

b) Dacă singele din tuburile 2 și 3 rămâne incoagulabil, chiar după adăugarea trombinei concentrate, iar cel din tuburile 4 și 5, unde singele normal aduce o cantitate suficientă de fibrinogen, coagulează normal, se interpretează ca o lipsă totală de fibrinogen în singele bolnav din tuburile 2 și 3; dacă cheagul din tubul 4 nu se lizează, înseamnă că patologia defibrinării este CID, iar dacă se lizează în mai puțin de 30 min este vorba de fibrinoliză acută patologică.

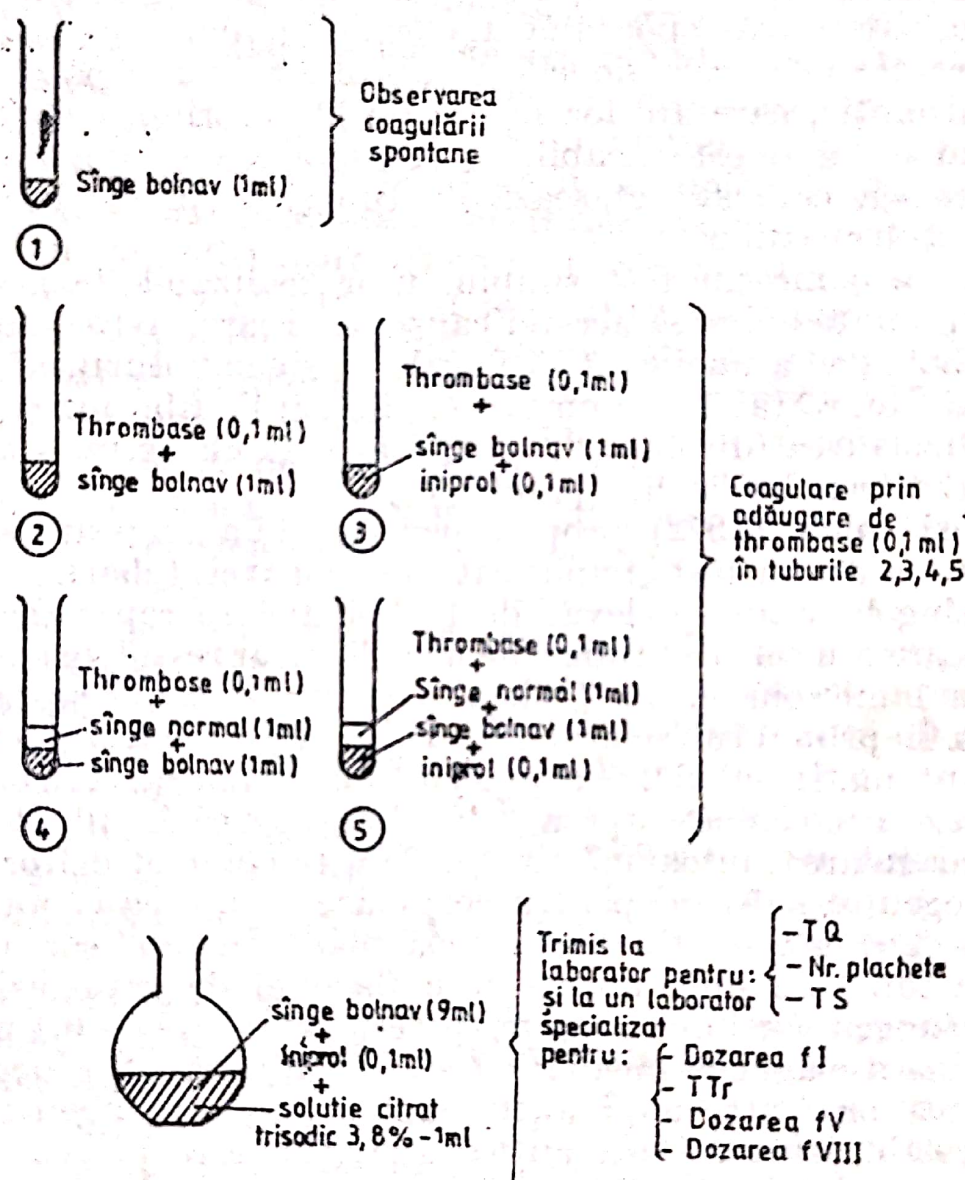


Fig. 4. — Testul celor cinci tuburi (după Cornu, 1970).

c) Dacă singele coagulează prin trombină în tuburile 2 și 4 și se produce liza (redisoluția) rapidă a cheagului în mai puțin de 30 min, iar dacă cheagurile din tuburile 3 și 5, unde există un inhibitor al fibrinolizei (Iniprol), rămân normale, atunci se interpretează ca fibrinoliză acută patologică confirmată.

d) Trombocitopenia sub $100\,000/\text{mm}^3$ și scăderea indicelui Quick sub 50% pledează pentru diagnosticul de CID.

Între timp, sângele trimis la laboratorul specializat de hematologie este investigat cu mai mare precizie și în direcția celorlalte cauze prin TS, PT sau TQ, PTT, testele de paracoagulare, TRF Bertrand (testul de hipercoagulabilitate), testul von Kaulla, PDF etc.

Cornu (1970) atrage atenția asupra diferențierii dintre o adevărată redizolvare (liză) spontană a cheagului, determinată de substanțe fibrinolitice și care dovedește fibrinoliza acută patologică, de o pseudodisoluție, care are loc în caz de hipofibrinogenemie importantă, când cheagul este friabil, se retractă foarte rapid, formînd un microcheag, care se detașează de tub și se pierde în mijlocul serului și al hematiilor.

Cornu propune un test simplu, ușor realizabil de urgență în sală, care permite evitarea acestei cauze de eroare. Astfel, adăugarea la sângele bolnavei a unei cantități egale de sânge normal, cel al transfuziei pregătite, restabilește un nivel suficient de fibrinogen normal; numai redizolvarea (disoluția) rapidă a acestui cheag mixt va aduce proba unei fibrinolize acute patologice.

Zorn și colab. (1972) propun pentru diagnosticul de defibrinare un test simplificat: **test cu trei tuburi**.

Din sângele venos prelevat de la bolnavă se repartizează câte 1 ml în fiecare din cele trei tuburi de hemoliză, iar restul într-un flacon ce conține 1 ml soluție, 3,8% citrat trisodic (flaconul se trimite la laborator). În primul tub se urmărește TC al singelui nativ și, eventual, liza sa spontană. În tubul 2 se adaugă 0,1 ml trombază, ceea ce trebuie să antreneze o coagulare aproape imediată. Dacă în tubul 2 nu se produce coagularea, înseamnă că sângele este complet defibrinat (nu are fibrinogen ca substrat pentru coagulare sau, ceea ce autorul nu menționează, sângele conține un anticoagulant. În acest caz se adaugă în al 3-lea tub 1 ml sânge normal (din flaconul de transfuzie), care aduce fibrinogen, iar după această corecție adăugarea a 0,1 ml trombază produce o coagulare imediată, ceea ce confirmă afibrinogenemia. Posibilitatea prezenței unui anticoagulant nu este menționată de Zorn și colab. (1972). Dacă anticoagulantul este prezent, sângele rămîne incoagulabil în tubul 3. El pune numai problema hipofibrinogenemiei. Aceste trei tuburi corespund tuburilor 1, 2 și 4 din schema lui Cornu.

Merger și colab. (1979) recomandă pentru cazurile cu hemoragii prin afibrinogenemie cîștigată să se preleveze cîțiva mililitri de sânge (prin puncție venoasă) într-un tub de hemoliză, spălat cu ser fiziologic. Dacă după un timp mai mult sau mai puțin îndelungat se

formează un cheag, care apoi se redizolvă în mai puțin de o oră, fibrinoliza patologică este dovedită. Dacă singla este incoagulabil, se amestecă 1/3 ml din plasma leuzei cu 1/2 ml plasmă normală (care aduce fibrinogen) și se adaugă o picătură de soluție concentrată de trombină. Dacă cheagul plasmei normale se redizolvă sub acțiunea plasmei bolnave în mai puțin de 60 min, înseamnă că este vorba de fibrinoliză patologică acută.

Raby (1979) consideră că diagnosticul de urgență al unei CID acute se poate face fără și cu trombelastograf. Autorul recomandă în schema sa pentru **diagnosticul de urgență al unei CID acute (fără trombelastograf)** ca examenele să se efectueze într-o anumită ordine cronologică, care să scurteze la maximum timpul de execuție. Cele patru examene care se pot face în apropierea sălii de naștere (probe biologice, mai specializate decât cele propuse de Cornu — 1970, necesitând un specialist instruit) sînt: 1) recunoașterea sau evidențierea unui deficit în substrate și activatori, și anume hipofibrinogenemia prin timpul de trombină concentrată pe plasmă diluate, iar deficitul global al complexului protrombinic (factorii VII, X, V, II) prin TQ; 2) timpul de reptilază; 3) un test de transfer, preferabil TRF Bertrand (timp de recalcifiere—fibrinogen), care evidențiază o hipercoagulabilitate reală sau potențială, pledînd în favoarea CID, sau timpul Howell sensibilizat; 4) evidențierea unei activități fibrinolitice prin testul von Kaulla sensibilizat. La acestea trebuie adăugat frotiul pentru aprecierea trombocitelor, atît cantitativ, cît și calitativ. Astfel, Raby prezintă o serie de manopere de amănunt, pe care un biolog instruit le poate realiza în aproximativ 30 min.

După Raby (1974), probele menționate pot fi interpretate astfel:

a) Dacă se constată un deficit minor de substrate și activatori, hipercoagulabilitate reală și potențială, alungirea timpului de reptilază, lipsa unei activități fibrinolitice importante (timp de liză mai mare de 30 min), acestea indică CID în faza I sau la începutul fazei a II-a.

b) Dacă există un deficit de substrate și activatori, timp de reptilază prelungit, izo- sau hipocoagulabilitate reală, contrastînd cu o hipercoagulabilitate potențială, lipsa unei activități fibrinolitice importante (timp de liză mai mare de 30 min), atunci se interpretează ca o CID în faza a II-a. Dacă la acest bilanț de laborator timpul de liză este cuprins între 20 și 30 min, aceasta arată o fibrinoliză progresivă și denotă o CID la sfîrșitul fazei a II-a și la începutul fazei a III-a.

c) Dacă se constată un deficit important de substrat și activatori, timp de reptilază prelungit, hipocoagulabilitate reală, hipercoagulabilitate potențială, activitate fibrinolitică medie (timp de

liză între 15 și 20 min) sau intensă (timp de liză mai mic de 15 min), atunci se interpretează ca o CID în faza a III-a (fibrinoliză secundară reacțională).

d) Tabloul de laborator de la punctul c, dar fără hipercoagulabilitate potențială, denotă o fibrinoliză primară.

e) Dacă nu se constată nici deficit de substrat și activatori ai ultimelor două etape ale coagulării, nici hipercoagulabilitate reală sau potențială, nici activitate fibrinolitice precocă, nici timp de reptilază prelungit, hemoragia nu este determinată nici de CID și nici de fibrinoliză și poate avea o altă cauză: trombocitopenie sau un sindrom hemoragic plasmatic congenital, ca boala von Willebrand etc., care nu au fost evidențiate până atunci, sau un alt sindrom cistigat (Raby, 1974)

Schema propusă de Pritchard și MacDonald (1980—1981) cuprinde testul observării cheagului, testul cheagului de trombină și frotiul sanguin pentru aprecierea globală a plachetelor, care se pot efectua la patul pacientei. Celelalte analize se fac ulterior. Pritchard și MacDonald (1980) prezintă această schemă astfel:

— „Dacă la *testul observării cheagului* se produce un foarte mic cheag sau nici unul, studiile de coagulare obișnuite vor fi în mod grosolan anormale și vor furniza foarte puțin informații, cu excepția posibilă a numărătorii plachetelor.

Dacă hipofibrinogenemia severă este prezentă, ceea ce poate fi, în special, în cazul cu *abruptio placentae* severă, cheagul format din sângele integral într-un tub de sticlă poate fi foarte mic inițial, însă nu în mod necesar remarcabil redus în volum. Peste aproape o jumătate de oră sau mai mult, el devine foarte mic, astfel încât multe din eritrocite sunt expulzate și volumul lichidului depășește evident pe cel al cheagului. Adăugarea de trombină pentru a grăbi conversiunea (transformarea) fibrinogenului circulant în fibrină are utilitate practică.

— *Testul cheagului de trombină*. O picătură de trombină bovină, proaspătă, 500 U per ml, este introdusă în fiecare dintr-o serie de tuburi de sticlă spălate, mici, simple, care apoi sunt astupate și prompt înghețate. Se adaugă conținutul unui tub de trombină dezghețat peste aproape 2 ml sânge venos (prompt aruncat dintr-o seringă într-un tub, fără spumă). Timpul și data sunt marcate pe tub, la care se pune o panglică verticală și care este inspectat la intervale de 5—10 min, peste aproape o jumătate de oră sau mai mult. Caracteristica importantă este mărimea cheagului și nu viteza cu care se formează cheagul.

Schema lui Abdul Karim și Chevli (1981) însumează testele care pot fi făcute la patul bolnavei, în timp ce rezultatele probelor de diagnostic specific de laborator sînt așteptate. Aceste teste sînt următoarele :

— *Testul observării cheagului* : 5 ml de sînge venos matern se introduc într-un tub test, ușor scuturat și lăsat să stea. Se suspectează o anomalie în mecanismul coagulării cînd : 1) un cheag nu reușește să se formeze în 10 min sau este lizat într-o oră ; 2) după 30 min, un cheag deja format este fragmentat, dacă tubul test este ușor scuturat. Dacă un cheag nu se formează în 30 min, nivelul fibrinogenului este, probabil, mai mic decît 100 mg/100 ml.

— *Testul pentru fibrinolizinele circulante* : 5 ml sînge prelevat proaspăt de la pacientă se adaugă la o cantitate similară de sînge normal coagulat. Prezența fibrinolizinelor este sugerată dacă liza se realizează într-o oră.

— *Testul pentru factori anticoagulanți* : o probă de 5 ml sînge prelevat proaspăt de la o pacientă este adăugată la o cantitate similară de sînge necoagulat, obținut proaspăt de la un donator de control și ușor amestecată. Prezența de anticoagulanți este sugerată de lipsa formării cheagului.

Dintre aceste teste de diagnostic, testul observării cheagului este cel mai frecvent utilizat. Pe lîngă aceste teste, se mai fac următoarele analize hematologice : 1) o numărătoare de sînge complet și de plachete, cu observarea morfologiei globulelor roșii ; 2) nivelul fibrinogenului ; 3) PDF (produșii de degradare ai fibrinogenului și fibrinei) ; 4) timpul de trombină, timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțială.

Hibbard (1983) și Pernoll (1987) au propus următoarea schemă :

— *Constatări de laborator*. Gradul de anemie va fi, probabil, în mod considerabil mai mic decît cantitatea de sînge pierdut, care ar părea să o justifice, pentru că schimbările în Hb și Ht sînt întîrziate în cursul pierderii acute de sînge, pînă cînd hemodiluția are loc.

— *Un frotiu de sînge periferic* poate arăta numărul redus de plachete și prezența de schistocite, sugerînd coagularea intravasculară.

— Dacă determinările de laborator seriale ale nivelelor fibrinogenului nu sînt disponibile, se recurge la *testul observării cheagului*, care este o procedură extemporanee (la pat), simplă. O probă de sînge venos este luată în fiecare oră, introdusă într-un tub test (clar) curat și observată pentru formarea cheagului, și, eventual, pentru liza lui. Lipsa formării cheagului în 5—10 min sau disoluția unui cheag format, cînd tubul este ușor scuturat, constituie proba unei tulburări de coagulare, care este aproape în mod sigur datorată, în principal, lipsei de fibrinogen și plachete. O dată stabilită hipofi-

brinogenemia sau afibrinogenemia, se pune problema cauzei și a mecanismului patogenetic : CIVD sau FP, boala hepatică fiind obișnuit cunoscută de bolnavă.

Referitor la testele simple clinice pentru aprecierea coagulării, Luca (1989) menționează că în cazul recoltării de sînge fără anticoagulant într-o eprubetă (3 — 5 ml), formarea unui cheag mic cu depozit de hematii în fundul eprubetei reflectă coagulopatia de consum, iar formarea unui cheag și redisoluția lui (în 30 minute) denotă fibrinoliza secundară.

În privința testului de liză a cheagului de sînge, Arias (1984) afirmă că, dacă fibrinoliza este foarte activă, cheagul de sînge poate fi dizolvat într-o oră. Totuși, el consideră că laboratorul poate evalua fenomenul mai precis și că „testul lizei cheagului de sînge” poate fi înșelător, deoarece fragmentarea unui cheag friabil poate fi confundată cu liza.

După Boulanger și colab. (1981, 1985) și Bréchon și Darbois (1985), coagulopatia obstetricală survine în majoritatea cazurilor în contextul HRP, iar mai rar și în retenția prelungită de făt mort, în embolia amniotică, în stările septicemice, după hemoragii mari și necompensate, în șoc etc. și constă într-o CIVD, care a fost demonstrată. După Cornu și colab., (1973) fibrinoliza acută primară nu se întâlnește niciodată.

Pentru diagnosticul de CIVD, Boulanger și colab. recomandă o schemă cu cinci teste simple și de execuție rapidă (realizabile în 30 min); și anume TP, Nr. Pl, F, testul la etanol și PDF. Diagnosticul se consideră confirmat dacă două din aceste cinci teste prezintă anomalii semnificative (de exemplu, trombocitopenie și/sau pozitivitatea testului la etanol).

În cadrul HRP, după Bréchon și Darbois (1985), hemoragiile prin tulburări ale coagulării sint precedate întodeauna de persistența și de agravarea tulburărilor de hemostază (diagnostic de laborator). Ele se manifestă rar înainte de expulzie, dar se agravează cel mai adesea după delivrență.

Rossi și colab. (1986) consideră că, pentru a avea o informație asupra stării de coagulare a unei paciente, sint necesare următoarele probe : PT, PTT, concentrația F, numărul trombocitelor și o probă rapidă care să măsoare nivelele de PDF (ultima apreciind hiperfibrinoliza secundară). Imediat după apariția unei patologii de sarcină, care ar putea fi complicată de CIVD, trebuie efectuate investigații în serie, la intervale scurte, pentru a putea evidenția evoluția de la normal la faza compensată a CIVD și de la aceasta din urmă la faza decompensată (de laborator) a CIVD, care precede faza clinică.

Diagnosticul precoce de CIVD în faza compensată este util întrucît prin tratamentul precoce se poate evita gravitatea fazei decompensate și a celei clinice.

În faza compensată a CIVD, semnele de consumare ale factorilor de coagulare sînt puțin importante sau chiar absente și există numai puține semne de hiperfibrinoliză.

Diagnosticul pozitiv de CIVD se sprijină pe: 1) existența circumstanțelor etiologice evocatoare; 2) prezența concomitentă a unui sindrom hemoragic și a unuia trombotic; 3) probe de laborator concludente, ca proba de confirmare a hipo- sau afibrinogenemiei cu test de diferențiere de anticoagulanți, trombocitopenia sub $100\,000/\text{mm}^3$, indicele Quick sub 50%, evidențierea unei hipercoagulabilități reale sau potențiale printr-un test de transfer ca TRF Bertrand, evidențierea monomerilor de fibrină (complexe solubile) prin probele de paracoagulare (testul de gelificare cu etanol și testul de precipitare cu sulfat de protamină).

Cash (1977) afirmă că, pentru diagnosticul de CIVD, cele mai constante rezultate de laborator sînt hipofibrinogenemia și plachetopenia.

Diagnosticul pozitiv al fibrinolizei secundare excesive, se bazează pe același context etiologic, clinic și de laborator ca la CIVD (mai ales trombocitopenia, care se menține), iar activitatea fibrinolitica excesivă este evidențiată prin probele de laborator, ca testul von Kaulla, care devine pozitiv sub o oră și grav sub 30 min, PDF, care sînt crescuți și evidențiați prin teste imunologice (tehnica aglutinării rapide de particule de latex pe lamă, „Thrombo-Wellcotest” — Raby, 1974), testul aglutinare-latex și testul *Staphylococcus clumping* (Kitay și colab., 1977), tehnica lui Ferreira (Kondi, 1981; Berceanu, 1977; Enache și Poppa, 1977).

Testele pozitive ale PDF pot fi gradate de la + la +++++. După școala franceză, pozitivitatea testului von Kaulla este mai concludentă pentru fibrinoliza acută patologică decît prezența PDF, care ar putea proveni și dintr-o fibrinoliză locală reacțională (Soria și Soria, 1973). Pritchard și MacDonald (1980) consideră că dozarea PDF nu este utilă în practică. Cifrele patologice ale nivelului seric al PDF sînt peste $15\,\mu\text{g}/\text{ml}$ (Soria și Soria, 1973).

Dintre datele de laborator, mai importantă este menținerea trombocitopeniei și a hipoprotrombinemiei, care o diferențiază de fibrinoliza primară (Kondi, 1981).

Diagnosticul diferențial dintre CIVD și fibrinoliza primară (tabelul nr. 8) se impune cu atît mai mult cu cît, în cursul evoluției CIVD, poate să apară o fibrinoliză secundară excesivă, care poate mări confuzia. Diferențierea este foarte importantă, întrucît are im-

plicații terapeutice, administrarea antifibrinoliticele fiind permisă numai în fibrinoliza primară și numai după excluderea diagnosticului de CIVD, unde ele sînt periculoase (Biggs și Rizza, 1984; Wintrobe și colab., 1981).

Clinic, cînd sindromul hemoragic apare într-o circumstanță obstetricală etiologică evocatoare, ca *abruptio placentae*, retenție prelungită de făt mort, embolia lichidului amniotic, avortul septic etc., diagnosticul înclină spre CIVD, care, de departe, este cea mai frecventă.

Foarte rar, cînd sindromul hemoragic cataclismic apare exploziv în contextul unei intervenții chirurgicale extensive, bolnava prezentînd echimoze și hematoame pe tot corpul, iar hemoragia din plagă și drenuri fiind extrem de abundentă și fără cheaguri, atunci diagnosticul înclină spre fibrinoliza primară. Cornu și colab. (1973), Boulanger și colab. (1981, 1985) consideră că fibrinoliza acută primară nu se întâlnește niciodată.

Cînd apare fibrinoliza secundară excesivă, pe lângă trombocitopenia și hipoprotrombinemia din cadrul CID, care se mențin, proba von Kaulla devine pozitivă și PDF sînt crescuți. Fibrinoliza primară este extrem de rară (Cornu chiar o contestă). Diagnosticul pozitiv se bazează pe rapiditatea apariției hemoragiei și pe gravitatea ei, precum și pe contextul clinic evocator (eventual postoperator); proba von Kaulla este intens pozitivă. PDF au titrul seric foarte crescut, numărul de trombocite și protrombina sînt normale (Kondi, 1981), iar testul TRF-Bertrand este negativ.

Așa cum arată Vermeylen și Verstraete (1981), Cornu, Popa (1981) relativ la examinarea probei de singe, confuzia dintre redizolvarea rapidă a cheagului, prezentă în fibrinoliza primară, și pseudodisolucția determinată de hipo- sau afibrinogenemia din CID se poate evita prin filtrarea probei de singe prin tifon. Rămînerea pe tifon a unor mici cheaguri stabile exclude fibrinoliza primară și pledează în favoarea CID (Popa, 1981).

Una din probele cele mai simple de diferențiere între CID și fibrinoliza patologică este și proba celor cinci tuburi a lui Cornu.

Tourris și colab. (1979) menționează că, în CID, trombocitopenia este sub $100\,000/\text{mm}^3$, testul von Kaulla și titrarea serică a PDF sînt normale; iar în fibrinoliza primară se constată un număr normal de plachete, testul von Kaulla sub 30 min, iar PDF foarte crescuți.

Kondi (1981) arată că, spre deosebire de trombină, plasmina nu antrenează nici hipoprotrombinemie și nici plachetopenie, ambele pledînd, în contextul clinic și al celorlalte investigații, în favoarea CIVD.

Tabelul nr. 8

Diagnosticul diferențial dintre CIVD și fibrinoliza primară (după Coliță, 1977; Kondi 1981; Biggs și Rizza, 1984; Wintrobe și colab., 1981; Popa, 1981; Tourris și colab., 1979 — modificat).

	CIVD	Fibrinoliza primară
Incidența	relativ crescută	extrem de rară (Biggs și Rizza, 1984)
Boala de bază	prezentă	adesea absentă (Coliță, 1977)
Fibrinogenul	scăzut	scăzut (Berceanu, 1977; Wintrobe și colab., 1981; Biggs și Rizza, 1984)
Trombocitele	scăzute	normale (Berceanu, 1977; Wintrobe și colab., 1981; Biggs și Rizza, 1984; Kondi, 1981; Tourris și colab., 1979)
Protrombina	scăzută	normal (Kondi, 1981)
Testul de para-coagulare	pozitiv	negativ (Wintrobe și colab., 1981)
TLCE	variabil, poate fi scurtat în fibrinoliza secundară)	scurtat sau foarte scurtat (Tourris și colab., 1979)
PDF	prezenți	prezenți în cantități foarte mari (Tourris și colab., 1979)

Notă: timpul de liză al cheagului euglobulinic (TLCE)

Cînd sindromul hemoragic nu este determinat nici de CID și nici de fibrinoliza patologică, el poate avea una din următoarele cauze: sindrom hemoragic plasmatic cîștigat prin boli hepatice severe; prin tratament anticoagulant; sindrom hemoragic plasmatic ereditar = boala von Willebrand, hemofilia A, hemofilia B, parahemofilia; anticoagulanți circulanți; sindrom hemoragic prin patologie trombocitară (trombocitopeniile, trombocitopatiile etc.); sindrom hemoragic ereditar prin trombopatie (trombastenie) congenitală.

BOLILE HEPATICE SEVERE

Antecedentele personale patologice și istoricul dirijează diagnosticul spre o afecțiune hepatică, cunoscută de bolnav și care ar putea fi depistată la consultația prenatală.

Examenul clinic obiectiv evidențiază simptomatologia unei boli hepatice : hepatita acută, hepatita cronică agresivă sau ciroza activă, asupra cărora nu vom insista (a se vedea „Bolile parenchimului hepatic”). Probele de laborator pentru funcțiile hepatice arată severitatea bolii.

Din acest subcapitol trebuie reținute următoarele :

a) Bolile hepatice severe amintite pot produce o reducere a sintezei factorilor coagulării, cu excepția factorului VIII, care poate fi normal sau chiar crescut ;

b) Boala hepatică severă, prin deficiențele ei de biosinteză, determină rareori o scădere a fibrinogenului plasmatic ;

c) Prelungirea TTr poate fi produsă nu numai de o hipofibrinogenemie cîștigată, ci și de o disfibrinogenemie cîștigată (o biosinteză aberantă a fibrinogenului, provocată de boala hepatică), care poate fi mai frecventă decît s-ar crede (Lane și colab., 1977) ;

d) Dacă la sîngele unei paciente cu TTr prelungit se adaugă plasmă normală proaspătă (1/10 din cantitatea de plasmă bolnavă) și TTr se normalizează, această corectare exclude prezența unui anti-coagulant circulant (Kondi, 1981) ;

e) Boala hepatică severă, în asociere cu un alt factor, ca infecția, șocul etc., poate determina o formă severă de CIVD, cu hemoragie prin hipofibrinogenemie cîștigată (Wintrobe și colab., 1981) ;

f) Boala hepatică severă poate provoca un proces cronic de fibrinogenoliză latentă, care uneori, la unele paciente, cu ocazia unei intervenții chirurgicale, a administrării unor medicamente etc., poate declanșa o fibrinoliză acută patologică, cu hemoragie prin hipofibrinogenemie cîștigată (Wintrobe și colab., 1981) ;

g) Funcția de curățire a ficatului fiind deficientă, se ajunge la persistența în circulație a mari cantități de PDF, care accentuează hemoragia ;

h) Tratamentul constă în transfuzia de plasmă proaspătă congelată-decongelată, la care se adaugă transfuzia de concentrate plachetare, în caz de trombocitopenie severă (Biggs și Rizza, 1984).

HEMORAGIILE PROVOCATE PRIN TRATAMENTUL ANTICOAGULANT

Pentru a nu ne repeta, a se vedea cap. V.

MALADIA VON WILLEBRAND, TROMBOPATIILE ȘI TROMBASTENIA

Maladia von Willebrand, trombopatia și trombastenیا sînt boli congenitale și familiale, care afectează ambele sexe și care se caracterizează prin alungirea TS, dar cu un număr de plachete normal. Boala von Willebrand este actualmente încadrată la coagulopatii ereditare.

Deficiența factorului von Willebrand (factorul VIII R : Ag) se determină fie indirect, prin proba agregării plachetare induse de ristocetin, fie direct, prin metode radioimunologice. Cum aceste metode, precum și determinarea factorului VIII C necesită mult timp, unii clinicieni și reanimatori (Favre-Gilly, 1972) au grupat boala von Willebrand alături de trombopatia și trombostenia congenitală, din motive de ordin practic. De altfel, toate aceste afecțiuni se caracterizează prin scăderea sau lipsa adezivității plachetare, iar boala von Willebrand și trombostenia Glanzman prezintă și tulburări ale agregării plachetare. Dismorfia trombocitară hemoragică a lui Bernard și Soulier se caracterizează prin plachete morfologic anormale, voluminoase și cel mai adesea izolate (Favre-Gilly, 1972). Nu trebuie uitat că trombopatia cîștigată, indusă prin medicamente (aspirina, salicilați etc.), este mai frecventă decît cea congenitală.

Diagnosticul pozitiv rapid se bazează (Favre-Gilly, 1972) pe : antecedente personale hemoragice ; numărul normal de trombocite ; TS prelungit (dar executat după metoda Ivy).

În mod diferențiat, la boala von Willebrand, PTT este frecvent prelungit peste 40 secunde. Samama (1972) atrage atenția că TS poate fi prelungit și în anemia accentuată și în caz de tratament cu aspirină și salicilați. TS la lobul urechii, după metoda Duke, este infidel. Este indicat TS după metoda Ivy, care se poate executa la pat (a se vedea „Investigarea trombocitelor”). Testele speciale precizează diagnosticul și diferențiază bolile.

HEMOFILIIILE A ȘI B. CELELALTE COAGULOPATII EREDITARE

Parahemofiliile :

- Alexander, deficit de factor VII ;
- Owren, deficit de factor V.

Hemofiliile ; hemofilia feminină A și B sînt excepțional de rare. Alte deficite congenitale de factori plasmatici.

În celelalte coagulopatii ereditare, care sînt extrem de rare în obstetrică, *diagnosticul pozitiv* poate fi orientat prin testele de triaj : TQ și PTT, propuse și de Wintrobe și colab. (1981), Kitay și colab. (1977), Pritchard și MacDonald (1980), Schaefer și Graber (1981), Benson (1983), Butoianu și Nicoară (1982) etc.

Explorarea căii endogene sau a sistemului intrinsec se face prin PTT (timpul de tromboplastină parțială sau timpul de cefalină) sau prin PTTK (timpul de tromboplastină parțială activat sau timpul de cefalină-kaolin).

Explorarea căii exogene sau a sistemului extrinsec se face prin TQ sau PT (timpul de protrombină Quick).

Aceste teste de triaj, PTT și PT, au fost corelate în tabelul nr. 4 (Wintrobe și colab., 1981) și în schema lui Hillman, modificată de Butoianuși Nicoară (1982) (fig. 2). Aceleași teste de triaj, PTT și PT, precum și corelarea lor se utilizează și pentru depistarea coagulopatiilor cistigate.

ANTICOAGULANȚII CIRCULANȚI

Testul diferențierii între lipsa unui factor al coagulării și existența unui anticoagulant circulant (Rand și colab., 1985). Este necesar să știm dacă testele de coagulare anormale sînt provocate de lipsa sau deficiența unui factor de coagulare sau de existența unui anticoagulant circulant.

Dacă plasma proaspătă normală, care conține toți factorii coagulării, amestecată cu plasma anormală a pacientei corectează și normalizează testul coagulării, înseamnă că este vorba de lipsa sau deficiența unui factor de coagulare în plasma pacientei.

Dacă plasma proaspătă normală nu normalizează testul coagulării, aceasta denotă că în plasma pacientei există un anticoagulant circulant.

Acest test este un studiu asupra incubăției acestui amestec (a se vedea „Anticoagulanții circulanți”).

TROMBOCITOPENIILE

Simptomatologia clinică evocatoare este reprezentată prin purpuri, echimoze, epistaxis etc. Sub 50 000 plachete/mm³, TS, retracția cheagului, rezistența capilară, consumarea protrombinei sînt constant anormale.

Hemoragiile din cursul nașterii provin din inciziile abdominale ale unei cezariene, din inciziile de perineotomie, din rupturile tractului genital. Hemoragia uterină de la suprafața de dezinserție placentară (cînd aceasta este situată corporeal) este stăpînită de contracția și retracția miometrului. Totuși, Merger și colab. (1979) menționează *hemoragii de delivrență* (1/3 din cazuri) *întotdeauna moderate*.

Spre deosebire de CIVD, în trombocitopenii: TC, fibrinogenul și factorul fibrinolitic sînt normali (Merger, 1979). TS este prelungit (peste 15 minute) și cheagul sanguin nu reușește să se retracte (Kondi, 1981).

Fie că este bănuț sau nu ca factor etiologic al unei hemoragii prin tulburare a hemostazei sanguine, numărarea trombocitelor este un examen de laborator obligatoriu în cadrul coagulogramei. Cînd

nu este o mare urgență, numărarea precisă se poate face în camera Bürker-Türk. În caz de urgență, Butoianu și Nicoară (1982) consideră că examinarea frotiului de sînge este metoda cea mai simplă pentru aprecierea schimbărilor cantitative grosolane, de ansamblu, ale numărului de plachete. Astfel, se poate exclude sîngerarea prin trombocitopenie cînd pe un cîmp microscopic (cu un obiectiv de imersie) se constată 8—12 plachete aglutinate. După Kitay și colab. (1977), o estimare rapidă, grosolană poate fi făcută prin media numărului de plachete pe cîmpul microscopic (cu imersie); acest număr este înmulțit cu 2 și apoi cu 10 000, pentru a se ajunge la aproximație (de exemplu, 12 trombocite pe cîmp înmulțite cu 2 = 24, înmulțite cu 10 000 = 240 000). Cînd numărul trombocitelor scade sub 60 000/mm³, există pericolul apariției hemoragiilor importante prin tulburări ale hemostazei. Dacă numărul de plachete este normal, este puțin probabil să fie vorba de o formă acută sau subacută de CID.

Trombocitopeniile sînt cel mai frecvent **periferice**; prin consum, prin pierdere de plachete, prin exces de distrugere periferică și prin sechestrare splenică (puncția și aspirația medulară osoasă arată un număr normal de megakariocite). Aceste trombocitopenii sînt:

— *Trombocitopenii secundare unor procese morbide* (Kitay și colab., 1977). Ele sînt mult mai frecvente decît PTI, dar prezintă aceleași trăsături clinice și de laborator: a) trombocitopeniile prin consum din cadrul CID și prin pierdere de plachete în urma transfuziilor masive de sînge conservat, care sînt cele mai frecvente trombocitopenii din obstetrică (Kitay și colab., 1977); b) trombocitopenia din preeclampsie și eclampsie; c) trombocitopeniile din septicemiile cu germeni Gram-negativi; d) trombocitopenii infecțioase: bacteriene și virotice; e) trombocitopeniile imunologice: medicamentoase, infecțioase și virotice, posttransfuzionale; f) trombocitopenii toxice: exogene (medicamentoase), endogene; g) trombocitopenii prin hipersplenism.

— *Trombocitopenii primare* (PTI).

— *Trombocitopeniile centrale, prin insuficiență medulară osoasă*, care constituie un defect de producere (puncția și aspirația medulară osoasă arată un număr scăzut de megakariocite sau chiar absența lor). Printre factorii agresivi medulari se numără medicamentele (cloramfenicolul, sulfamidele, antihistaminicele, clorotiazidele, anemii megaloblastice prin carență de acid folic etc.).

Diagnosticul diferențial. Deoarece în CIVD există constant o trombocitopenie (simptomatică), devine obligatoriu diagnosticul diferențial dintre CIVD și trombocitopenii în general.

În CIVD există o hemoragie profuză cu sînge incoagulabil sau cu cheaguri moi gelatinoase incomplete și rapid lizate, adică afibrinogenemie sau hipofibrinogenemie și fibrinoliză secundară (Luca, 1989).

Spre deosebire de CIVD, în trombocitopenie: TC, fibrinogenul și factorul fibrinolitic sînt normali (Merger, 1979). Toate acestea pot fi evidențiate și prin testul clinic în tub pentru aprecierea coagulării.

Puncția și aspirația medulară osoasă pot diferenția trombocitopeniile periferice de cele centrale. În extremă urgență, în hemoragiile importante, esențialul pentru conduită este stabilirea diagnosticului de trombocitopenie și mai puțin natura sau etiologia ei. În caz de hemoragie cu trombocitopenie severă, sub 20 000/mm³, tratamentul urgent pentru toate este cel de substituție (transfuzia de trombocite, concentrate trombocitare și sînge proaspăt) și abia ulterior urmează tratamentul etiologic. Uneori, diagnosticul diferențial se face cu purpurele trombocitopenice din hemopatiile proliferative, din splenopatii, din colagenoze.

Asocierea purpurei (peteșilor) cutanate cu echimozele permite excluderea unei coagulopatii (Popa, 1981). Dacă purpura este maculară, roșie-violacee și este diseminată pe întreaga suprafață cutanată a corpului, ea pledează pentru diagnosticul de trombocitopenie. Prezența acestei purpure cutanate (a peteșilor) impune numărătoarea plachetelor (Popa, 1981).

Timpul de sîngerare (TS) reprezintă una din probele hematologice obligatorii. O prelungire a TS înseamnă cel mai adesea, o trombocitopenie. Rareori, cînd numărul plachetelor este normal, TS prelungit corespunde unei alterări funcționale plachetare. De aceea, un TS prelungit impune numărarea trombocitelor.

BIBLIOGRAFIE

- ABDUL KARIM R., CHEVLI R., *Antepartum hemorrhage*, în Schaefer G., Graber E. (eds.), *Complications in obstetric and gynecologic surgery*, Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1981, chap. 4, 50—51.
- ALESSANDRESCU D. și colab., *Probleme de practică și tehnică obstetricală*, Edit. Medicală, București, 1965, 462—470.
- ARIAS FERNANDO *High-risk pregnancy and delivery*, C.V. Mosby Company, St. Louis, 1984, 362.
- BIGGS R., RIZZA C.R., *Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis.*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984, p. 155—162, 302—303, 438—440 și 475.
- BONNAR J., *Scientific basis of obstetrics and gynecology*, sub red. Mac-Donald R. Ronald, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978, ed. II.
- BOULANGER J. C., DUFOUR F., *Hémorragies de la délivrance*, Rev. Pract. (obstétrique), Paris, 1985, 35, 1377—1386.
- BRÉCHON J. M., DARBOIS Y., *Décollements prématurés du placenta du 3^{ème} trimestre*, Rev. Pract. (Obstétrique), Paris, 1985, 35, 2363—2375.
- BUTOIANU E., NICOARĂ, ȘT., în *Terapeutică medicală*, sub red. Păun R., Edit. Medicală, București, 1982.

- CASH J. D., *Disseminated intravascular coagulation*, in Boller L. (ed.), *Recent advances in blood coagulation*, II, Churchill Livingstone, New York, 1977.
- COLIȚĂ ADRIANA, *Coagularea intravasculară diseminată*, in Berceanu Șt. (sub red.), *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, 867—875.
- CORNU P., *Fibrinolyses et défibrinations aiguës obstétricales*, in Varangot J. (sub red.), *Progrès en obstétrique*, Ed. Médicales Flammarion, Paris, 1970, 289—303.
- CORNU P., SORIA C., SORIA C., *CIVD aiguë en milieu obstétrical. Étude de cas. Critères diagnostique, attitude thérapeutique*, Sem. Hôp. (Paris), 1973, 49, 1419—1428.
- ENACHE FL., POPPA C., *Explorarea de laborator a hemostazei și fibrinolizei*, in Berceanu Șt. (sub red.), *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, 981—1001.
- FAVRE-GILLY, J., *Fibrination et défibrination (acquisitions récentes)*, XXII^e Congrès National d'anesthésie et réanimation Paris, Librairie Arnette, 1972, 21—46.
- HIBBARD L., *Complications of labor and delivery*, in Benson R. (sub red.), *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment* (4th ed.), Middle East Edition, 1983, chap 33, 714—716.
- KITAY D. et al., *Coagulation defects*, in Danforth D. (sub red.), *Obstetrics and gynecology*, Medical department Harper-Row Publishers, Hagerstown, 1977, chap. 34, 672—690.
- KONDI V., *Laboratorul clinic — Hematologie*, Edit. Medicală, București, 1981, 382—420.
- LANE et al., *Acquired dysfibrinogenemia in acute and chronic liver disease*, British J. Haematol, 1977, 35, 301—8.
- LEYVRAZ et al., *Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis*, N. Engl. J. Med., 1983, chap. IV.
- LUCA V., *Diagnosticul și conduita în sarcina cu risc crescut*. Edit. Medicală, București, 1989, 455—465.
- MANT et al., *Haemorrhagic complications of heparin therapy*, Lancet, 1977, I. 1133—2235.
- MARINESCU V., CUTCUDACHE C., *Fibrinoliza*, Edit. Academiei R.S.R., București, 1973.
- MERGER R., LEVY J., MELECHIOR J., *Précis d'obstétrique*, Masson, Paris, 1979, 468—471.
- MERSKEY J. C. et al., *The defibrination syndrome — clinical features and laboratory diagnosis*, Brit. J. Haematol, 1967, 13, 4, 528.
- NEGURĂ A., *Diagnosticul etiologic al hemoragiilor prin tulburări de coagulare în obstetrică*, Rev. Med. Chir. Iași, 1983, 3, 497—501.
- NEGURĂ A., CERNEA N., *Utilitatea coagulogramei de profil obstetrical (CPO) în prevenirea riscului hemoragic prin tulburări de coagulare la naștere (profilul prenatal al hemostazei sanguine, CPO în cadrul consultației prenatale)*, Al IX-lea Congres Național de Obst. și Ginec., Craiova, 1984, a, 155—157.
- NEGURĂ A., CERNEA N., *Rolul coagulogramei de profil obstetrical (CPO) în stabilirea diagnosticului etiologic al hemoragiilor obstetricale prin tulburări de coagulare*, vol. Al IX-lea Congres Național de Obst. și Ginec., Craiova, 1983, 158—63.
- PERNOLL MARTIN L., *Third-trimester hemorrhage*, in Pernoll M. and Benson R. (eds.), *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment*, Appleton and Lange, Norwalk, Connecticut/Los Altos, California, 1987, chap. 11, 417.
- POPA G., *Vademecum de urgențe medicale*, Edit. Medicală, București, 1981, 141—148.
- PRITCHARD J. et al., *Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis*, Am. J. Obstet, Gynecol., 1976, 124, 855.
- PRITCHARD J., MACDONALD P., *Williams' Obstetrics*, Appleton—Century—Crofts/ New York, 1980, p. 487—526 și 877—892.
- RABY C., *Coagulations intravasculaires disséminées et localisées*, Masson, Paris, 1974.
- RAKE et al., *Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis*, Lancet, 1970, 1, 533.
- RAND H. I., et al., *Hemorrhagic disorders in pregnancy*, in Cherry S. et al. (eds.), *Rovinsky and Gultmacher's medical surgical and gynecologic complications of pregnancy*, 3rd ed., Williams and Wilkins, Baltimore—London, 1985, chap. 21, 241—246.

- ROSSI E., et al., *Coagulation and pregnancy*, in Andreucci V. E. (sub. red.), *The kidney in pregnancy*, Ed. Martinus Nyhoff Publishing, Boston, 1989.
- SAMAMA M., *Le profil pré-opératoire de l'hémostase*, In *Fibrination et défibrination (acquisitions récentes)*, XXII^{ème} Congrès National d'anesthésie et réanimation, Paris, Librairie Arnette, 1971, 11—19.
- SORIA J., SORIA C., *Intérêt du dosage des produits de dégradation du fibrinogène dans le diagnostic des syndromes de défibrination*, *Gaz. Méd. France*, 80, 36.
- STREIF E. et al., *Elements du diagnostic différentiel entre la fibrinolyse et la coagulation intravasculaire disséminée*, *Coagulation*, 1969, 2, 15.
- TOURRIS H., HENRION R., DELECOUR M., *Abrégé illustré de gynécologie et obstétrique*, Ed. Masson, Paris, 1979, 315—331.
- VERMYLEN J., VERSTRAETE M., *L'Hémostase : Coagulation intravasculaire disséminée (CID)*, J. B. Baillière, Paris, 1981, 97—107.
- VOKAER R., *Obstétrique (Grands syndromes)*, Masson, Paris, 1968, 17—25.
- WIINTROBE M. M. et al., *Clinical hematology*, Lea and Febiger, Philadelphia, 1981, 1211—1222.
- ZORN J. R., SAMAMA M., CONRAD J., *Défibrinations obstétricales*, In *Fibrination et défibrination (acquisitions récentes)*, XXII^e Congrès National d'anesthésie et réanimation, Paris, Librairie Arnette, 1972, 85—95.

X. CONDUITA ÎN CAZURILE DE ASOCIERE A UNUI SINDROM HEMORAGIC CU O NAȘTERE, CU O CEZARIANĂ SAU CU O HISTERECTOMIE POSTCEZARIANĂ

NOTIUNI PRELIMINARE

În prezența unei hemoragii obstetricale trebuie să căutăm mai întâi cauzele locale (hipotonia uterină, retenția de fragment placentar, plaga traumatică sau chirurgicală, hemostaza chirurgicală insuficientă sau defectuoasă), care sînt cele mai frecvente. Numai după eliminarea sau rezolvarea corectă a tuturor se pune în discuție hemoragia obstetrică prin tulburare de coagulare (TDC), care este rară și întovărășită de semnele de generalizare ale sindromului hemoragic.

Confirmarea existenței unui sindrom hemoragic nu exclude prezența concomitentă și a altor cauze locale ale hemoragiei, (de exemplu TDC din HRP, care se asociază frecvent cu hipotonia uterină etc.).

Sindromul hemoragic (SH) poate exista înaintea apariției unei hemoragii obstetricale. Este cazul tulburării de coagulare cîștigate, fie, de exemplu, prin CIVD (ca în HRP, retenție prelungită de făt mort, embolie amniotică etc.), fie prin boală hepatică severă, fie prin anticoagulare heparinică, fie cazul sindromului hemoragic prin trombocitopenie sau trombopatie etc., sau cazul tulburării de coagulare ereditare din boala von Willebrand, din trombopatii congenitale etc. În aceste situații, prevenția constă în depistarea precoce a tulburării de coagulare și tratamentul ei tempestiv și corect înaintea apariției hemoragiei, adică a rupturii vasculare și în evitarea pe cît posibil a soluțiilor de continuitate vasculară, a plăgilor traumatice sau chirurgicale.

Dar sindromul hemoragic poate să urmeze unei hemoragii obstetricale importante, de orice etiologie, dacă aceasta nu a fost reechilibrată tempestiv, cantitativ și calitativ (hemodinamic și hematologic). Această reechilibrare tempestivă reprezintă de fapt prevenția tulburării de coagulare.

Cînd tulburarea de coagulare se asociază unei hemoragii obstetricală provocate de una sau de mai multe cauze locale (hipotonie uterină sau/ și retenția unui fragment placentar sau/ și o plagă traumatică sau chirurgicală sau/ și o hemostază chirurgicală insuficientă sau defectuoasă), devine obligatoriu tratamentul tuturor acestor cauze, inclusiv al tulburării de coagulare. Dacă o singură cauză locală asociată la tulburarea de coagulare rămîne netratată, hemoragia obstetricală va continua. *De aceea, mijloacele terapeutice pentru aceste cauze locale rămîn valabile și în cazul asocierii cu tulburări ale coagulării, cu condiția de a le asocia și tratamentul coagulopatiei, care eventual a fost început prenatal.*

Tulburarea de coagulare se poate manifesta prin hemoragie numai dacă apare (există) o soluție de continuitate a arborelui vascular, la care coagularea are rol principal sau complementar în realizarea hemostazei.

La nivelul rupturilor (breșelor) vaselor foarte mici, la care presiunea sanguină este scăzută (de exemplu, o hemoragie la nivelul capilarelor sau al unor venule mici), hemostaza se realizează spontan prin procesul coagulării (dacă acesta este normal) și reprezintă hemostaza sanguină. Tulburarea de coagulare împiedică această hemostază și menține hemoragia. În aceste hemoragii, numai tratamentul tulburării de coagulare (restabilirea procesului normal al coagulării) poate realiza hemostaza.

La nivelul breșelor vasculare mai mari sau la care presiunea sanguină este crescută, coagularea normală singură nu mai este capabilă să realizeze spontan hemostaza. Aceste hemoragii sînt determinate de cauze locale și pot fi oprite numai prin tratament obstetrico-chirurgical adecvat. Astfel, poate fi necesară hemostaza chirurgicală (suturi, ligaturi vasculare etc.), în cazul plăgilor traumatice cervicale, vaginale, perineale sau al celor operatorii, sau hemostaza miometrială în cazul patologiei de contracție și retracție uterină etc., sau extragerea din uter a unui fragment placentar etc. De menționat că sutura chirurgicală a unor plăgi traumatice sau chirurgicale nu se adresează hemoragiilor capilare în masă și celor din vasele foarte mici și cu presiune sanguină scăzută, unde hemostaza se realizează spontan prin procesul coagulării (bineînțeles, dacă acesta este normal).

Dacă însă există un sindrom hemoragic (SH), metoda chirurgicală nu poate stăpîni hemoragia din aceste vase foarte mici, care va continua pînă cînd, prin asociaerea tratamentului SH se restabilește procesul normal al coagulării, singurul capabil de a realiza hemostaza. *Așadar, corecția medicală a TDC și tratamentul obstetrico-chirurgical se completează reciproc.*

Soluția de continuitate vasculară, care există obișnuit după o naștere normală, este reprezentată de suprafața de decolare placentară situată la nivelul corpului uterin. În această situație și, bineînțeles, cu condiția golirii complete a cavității uterine, hemostaza se realizează prin contracția și retracția normală a miometrului (hemostaza miometrială), chiar dacă există o tulburare a coagulării, sau a hemostazei sanghine, deoarece acestea din urmă au un rol minor.

Retenția unui fragment placentar sau decolarea parțială a unei placentă aderente împiedică hemostaza miometrială și, în acest caz, metroragia persistă (prin hipotonie uterină), chiar dacă procesul coagulării este normal. Golirea completă a cavității uterine, prin extragerea manuală a placentei sau a restului placentar, permite hemostaza miometrială corectă și oprirea hemoragiei, chiar dacă există o tulburare a coagulării. În caz de *placenta accreta*, este indicație de histerectomie hemostatică.

Dacă suprafața de decolare placentară este situată la nivelul segmentului uterin inferior (cazul placentei *praevia* sau al asocierii acesteia cu HRP), retracția segmentului inferior nu mai este capabilă să realizeze singură hemostaza și atunci rolul complementar al coagulării devine important, iar tulburarea acesteia se manifestă prin hemoragie. În asemenea situație, tratamentul coagulopatiei realizează hemostaza (Zorn și colab., 1972). Nu trebuie uitat că între vascularizația corpului uterin și cea a segmentului uterin inferior există legături și de aceea este utilă și chiar necesară asigurarea concomitentă a unei hemostaze miometriale corecte.

Dacă însă sînt fisuri sau rupturi endosegmentare (rămase după decolarea unei placentă *praevia accreta*), la care coagularea sanguină normală singură nu poate realiza hemostaza, devine necesară asocierea unei hemostaze chirurgicale, fie cu fire endosegmentare în „X” (în caz de cezariană), fie chiar histerectomie totală de hemostază.

CONDUITA ÎN HEMORAGIA DE DELIVRENȚĂ LA UN CAZ CU TULBURARE A COAGULĂRII ȘI A HEMOSTAZEI SANGUINE

Vom dezvolta numai titlul enunțat, întrucît conduita în primele două perioade ale nașterii, în caz de tulburare de coagulare, este similară cu cea prezentată la HRP.

Dacă TDC este cunoscută, corecția ei se efectuează prenatal sau la începutul travaliului și tot atunci se face aprovizionarea cu sînge proaspăt, plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat, concentrat de plachete etc.

În hemoragia de delivrență trebuie mai întâi să salvăm (să economisim) sângele ce se pierde prin efectuarea hemostazei locale și anume :

1. **Hemostaza provizorie** (compresiunea aortei);

2. **Extragerea manuală a placentei; controlul manual al cavității uterine** pentru a ne asigura de golirea completă și de integritatea anatomică a acesteia (se vor verifica cu atenție segmentul uterin inferior, colul uterin, fundurile de sac vaginale); **masajul bi-manual al uterului**. Avînd în vedere riscul hemoragic, se recomandă ca toate acestea să se execute fie mai ales profilactic, imediat după expulzia fătului, înainte de eventuala apariție a unei hemoragii, fie curativ, cînd survine hemoragia. Golirea completă a cavității uterine permite hemostaza miometrială. *Placenta accreta* are indicația de histerectomie hemostatică.

3. **Hemostaza miometrială**, care se realizează fie spontan, fie stimulînd contracția și retracția uterină prin ocitocite, uterotonice, prostaglandine, masaj. Ea poate asigura hemostaza la nivelul suprafeței de decolare placentară, situată corporeal, chiar dacă există o TDG. Această stimulare este cu atît mai necesară cu cît TDC se asociază adesea cu o hipotonie uterină (cazul HRP, cu infiltrație sanguină între fibrele miometriale). Contracția și retracția uterină corecte pot deseori să ne dispenseze de tratamente complicate și riscante. Uterul scleros de multipară și, foarte rar, uterul cu leziuni apoplectice intensive nu pot asigura hemostaza miometrială și constituie indicații pentru histerectomie hemostatică.

4. **Plăgile canalului genital** (cervicale, vaginale, perineale, vulvare etc.), fie că sînt evitate profilactic, fie că sînt căutate și suturate (hemostaza chirurgicală), după cum este necesară descoperirea și tratarea unei hemostaze chirurgicale insuficiente sau defectuoase (la nivelul canalului genital, la cezariană sau la histerectomie). Hemoragiile prin rupturi endosegmentare rămase după decolarea unei placentă *praevia accreta*, precum și rupturile cervico-segmentare sau, în general, cele uterine sînt indicații de histerectomie totală hemostatică.

5. În paralel cu efectuarea hemostazei locale, se face **reechilibrarea hemodinamică, corecția anemiei și restabilirea echilibrului fluido-coagulant** (prin corecția tulburării de coagulare, care restabilește hemostaza sanguină).

Tratamentul TDC poate fi o continuare a celui efectuat prenatal sau poate începe în momentul depistării acesteia. De subliniat faptul că tratamentul patogenetic al tulburării coagulării și al hemostazei sanghine trebuie să se asocieze cu o terapie de înlocuire cantitativă și calitativă cu derivați sanguini : sânge total proaspăt, plasma proas-

pătă congelată-decongelată, crioprecipitatul și concentratele de plachete, pentru a restabili concomitent echilibrul hemodinamic și corecția hematologică. Transfuzia de concentrate plachetare este importantă, deoarece hemostaza vasculo-sanguină începe prin trombusul plachetar hemostatic, care reprezintă hemostaza sanguină provizorie.

Conduita în cazurile de asociere a unui sindrom hemoragic cu o cezariană sau cu o histerectomie postcezarian

Se cunoaște din literatură (Bonnar, 1978; Merger și colab., 1979 etc.) că, în prezența unui sindrom hemoragic, este de mare importanță luarea în considerație a pericolului sîngerării din inciziile chirurgicale, atît intra-, cît mai ales postoperator. Astfel, Bennar (1978) arată că trombocitopenia accentuată sau tulburarea de coagulare persistentă obligă obstetricianul să amîne, pe cît posibil, o cezariană deja indicată, pînă cînd coagularea sanguină este corectată și pînă cînd se procură sîngele proaspăt (ce conține plachete normale), plasmă proaspătă sau plasma proaspătă congelată (ce conține factori I, V, VIII), crioprecipitat, concentrate plachetare etc. Arias (1984) afirmă că o cezariană poate fi începută chiar concomitent cu tratamentul tulburării de coagulare, iar gradul de sîngerare din cursul operației poate fi un indicator al eficienței acestui tratament. Luca (1989) acceptă această conduită, dacă starea clinică și, mai ales, hemoragia o indică.

Probleme de hemostază sanguină ce pot să apară în cursul unei intervenții chirurgicale (cezariană, histerectomie):

— Sindromul hemoragic, ce poate urma după transfuziile masive de sînge conservat, este legat mai ales de trombocitopenie și nicidecum de scăderea calcemiei ca urmare a administrării de sînge citratat.

— Transfuzia de sînge incompatibil și hemoliza intravasculară. Semnele ce atrag atenția asupra unei transfuzii de sînge incompatibil, ca durerea intensă la nivelul toracelui și rinichilor, frisoane etc., nu pot fi evidențiate în condițiile în care bolnava este sub influența narcozei și a mioplegiilor. În această situație, apariția bruscă a unei sîngerări difuze în cîmpul operator sugerează posibilitatea unei transfuzii de sînge incompatibil (Vermylen și Verstraete, 1981). Datorită hemolizei intravasculare ce urmează, se eliberează substanțe tromboplastice care provoacă o CIVD, cu depuneri de fibrină în microcirculație, care, fiind obliteratedă, împiedică perfuzia sanguină normală a unor organe vitale, ca rinichiul etc. Insuficiența renală acută este caracteristică pentru transfuzia de sînge incompatibil.

tibil. În cadrul aceleiași CIVD se produce o consumare, a factorilor de coagulare I, II, V și VIII și a trombocitelor, ceea ce determină tulburări ale hemostazei.

— Sindromul fibrinolitice primar.

Probleme de hemostază ce pot să apară în perioada postoperatorie a unei cezariene sau a unei histerectomii. Ori de câte ori apare o hemoragie în perioada postoperatorie, trebuie să ne gândim în primul rând la un defect local de hemostază (hipotonie uterină, rest placentar, ruptură a părților moi materne, plagă nesuturată sau incorect suturată, ligatură vasculară slăbită sau alunecată etc.). În cazul unei reintervenții pentru hemoragie intraperitoneală după histerectomie postcezariană este obligatoriu controlul pediculilor vasculari principali (la TA normală), iar dacă bolnava este în stare de hipotensiune (colaps, șoc) și verificarea pediculilor este înșelătoare, se repun noi ligaturi pe toți pediculii vasculari principali. O hemoragie intraperitoneală prin ligatură slăbită sau alunecată a unui pedicul vascular nu este un sindrom hemoragic. Putem lua în discuție un sindrom hemoragic obstetrical (semnele de generalizare ale sindromului hemoragic, incoagulabilitatea singelui etc.) numai după ce ne convingem că nu există un defect local de hemostază.

Dar hemostaza sanguină mai poate fi perturbată prin : a) medicamente trombopenice sau trombopatice ; b) medicamente administrate în perioada postoperatorie, care interferează cu hemostaza ; c) administrarea intempestivă sau supradozată de anticoagulante sau de soluții de dextran ; d) o insuficiență hepatică sau renală postoperatorie, care poate produce o tulburare a hemostazei sanguine.

Este cunoscut faptul că o soluție de continuitate tisulară minimă, care nu singerează în condiții de coagulabilitate normală, poate singera în condiții de hipocoagulabilitate reală. Practic, o hemoragie determinată de fisuri endosegmentare rămase după decolarea placentei *praevia* poate fi stăpinită prin fire endosegmentare în „X” în condiții de coagulabilitate normală și poate să nu fie stăpinită în condiții de incoagulabilitate sanguină și să încline indicația către histerectomia de hemostază. De aceea, *se impune ca un act chirurgical (o cezariană) să se execute în condiții de coagulabilitate normală ; altfel, cu toată hemostaza chirurgicală corectă, vor exista hemoragii capilare în masă, care nu pot fi stăpinite chirurgical și care vor complica evoluția intra- și postoperatorie atât din punct de vedere hemoragic, cât și prin suprainfecția ulterioară.* În concluzie, este necesar ca, sistematic sau, cel puțin în circumstanțele etiologice evocatoare pentru o tulburare de coagulabilitate (apoplexie utero-placentară, retenția de făt mort, embolia amniotică, corioamniotită, șoc hemoragic etc.) să se verifice prin laboratorul de hematologie dacă există sau nu o



asemenea tulburare, să se identifice diagnosticul etiologic și patogenie al acesteia și să se facă corectarea coagulabilității înaintea oricărui act chirurgical (cezariană, histerectomie de hemostază).

Din literatură reiese că, acolo unde sindromul hemoragic obstetrical a fost diagnosticat și tratat corect și precoce (prenatal sau înainte de cezariană), histerectomia hemostatică indicată numai pentru sindrom hemoragic obstetrical a devenit excepțional de rară (Palliez și Delecour, 1962). De altfel, în hemoragiile nestăpînite din *postpartum* sau postcezariană determinate numai de tulburări de coagulare, Merger și colab., (1979) și Bonnar (1978) recomandă tratamentul medical și evitarea, pe cît posibil, a histerectomiei, iar Zorn (1974) admite numai tratamentul medical și contraindică histerectomia.

Dacă însă hemoragia postcezariană sau *postpartum*, nestăpînită prin mijloace conservatoare, este determinată nu numai de tulburarea de coagulare, ci și de o altă cauză locală asociată, care necesită histerectomie postcezariană sau *postpartum* (hipotonia uterului scleros de multipară, *placenta accreta*, *placenta praevia accreta*, ruptura uterină sau cervico-segmentară, eventual prin prelungirea histerectomiei etc.), atunci corectarea tulburării de coagulare și a hemostazei sanghine va trebui să se facă preoperator (înaintea executării histerectomiei) sau cel puțin intraoperator. În caz contrar, intervenția chirurgicală (histerectomia de hemostază postcezariană) va crea noi și multiple focare hemoragice. Se ajunge la concluzia că numărul histerectomiilor hemostatice pentru tulburări de coagulare (pentru cei ce indică histerectomia în scopul eliminării focarului coagulopatie) s-ar putea reduce prin corectarea prenatală sau preoperatorie (înainte de cezariană) a acestora, pe baza unui diagnostic etiopatogenic corect, realizat preoperator prin probe hematologice sistematice sau, cel puțin, în circumstanțele etiologice evocatoare pentru o tulburare de coagulare. Probele hematologice trebuie să se repete, întrucît diagnosticul patogenie se poate schimba de la o etapă la alta (CID, fibrinoliză secundară excesivă).

Tratamentul tulburării coagulării și a hemostazei sanghine trebuie să fie corect (etiologic, substitutiv, patogenie etc.), precoce (înainte de intervenția chirurgicală) și durabil (dacă tratamentul este de durată insuficientă, tulburarea coagulării și a hemostazei sanghine poate reveni). Transfuzia de masă trombocitară (cînd e necesară) este foarte importantă, deoarece hemostaza provizorie sanghină (vasculo-sanguină) este realizată de trombusul (dopul) plachetar. Tot plachetele contribuie la retracția cheagului, care micșorează soluția de continuitate vasculară prin tracțiunea de marginile acesteia.

Nu vom trece în revistă toate mijloacele terapeutice clasice care se adresează cauzelor locale ale hemoragiilor obstetricale deoarece ele sînt descrise în toate tratatele de obstetrică.

Dintre mijloacele terapeutice conservatoare de hemostază ale cauzelor locale vom menționa în continuare doar ligaturile vasculare (LV), LBAU (ligatura bilaterală a arterelor uterine) și LBAH (ligatura bilaterală a arterelor hipogastrice), întrucît acestea sînt de dată mai recentă, nu figurează în toate tratatele de obstetrică (Merger și colab., 1979; Pritchard și MacDonald, 1980 etc.), au generat discuții controversate, nu sînt unanim acceptate și nici nu sînt codificate. De altfel, LV și histerectomia hemostatică reprezintă ultimele resurse terapeutice în hemoragiile obstetricale grave. LV sînt încercate de unii specialiști ca un ultim mijloc conservator înaintea unei histerectomii hemostatice și în speranța evitării acesteia, bineînțeles dacă nu există risc vital matern imediat.

LBAU și LBAH nu sînt indicate pentru combaterea tulburărilor de coagulare, acestea din urmă beneficiind de tratament medical după evacuarea cavității uterine sau eliminarea focarului coagulopatic. LV pot fi foarte rar indicate pentru o cauză locală de hemoragie obstetricală asociată sau nu cu tulburarea de coagulare (cum este hipotonia uterină din HRP), sau pentru o hemoragie obstetricală de cauză locală (de exemplu, prin hipotonie uterină de orice etiologie, iremediabilă prin masaj, ocitocite, uterotonice, inclusiv prostaglandine), hemoragie care a determinat în final o tulburare de coagulare. În cazul cînd o hemoragie de cauză locală, la care sînt indicate LV se asociază cu un sindrom hemoragic, tratamentul acestuia va preceda LV și va fi continuat intra- și postoperator. LV reduce temporar fluxul și presiunea sanguină în vascularizația uterină, micșorînd hemoragia și împiedicînd smulgerea și eliminarea cheagului sanguin, care astupă o soluție de continuitate vasculară sau evită eliminarea trombusurilor plachetare la nivelul rupturilor vaselor foarte mici. LBAU reduce fluxul sanguin al arterei uterine cu 90%, produce anoxie și contracția miometrului, în timp ce LBAH micșorează acest flux numai cu 50%, dar reduce presiunea sanguină arterială pînă la nivele venoase în ramurile de distribuție ale arterei hipogastrice, inclusiv în artera uterină și în cea vaginală și, implicit, în circulația colaterală. Reducînd numai cu 50% fluxul sanguin în ramurile de distribuție ale arterelor hipogastrice, LBAH nu ne dispensează de ligatura vasului sîngerînd (dacă acesta este de calibru important). În schimb, presiunea sanguină fiind mult redusă pînă la nivelele venoase, nu mai poate smulge cheagurile care se formează

și obturează soluțiile de continuitate ale vaselor de calibru mic și astfel favorizează hemostaza (dacă procesul coagulării este normal). LV fiind încă în faza de cercetare științifică, sînt admise numai de unii specialiști, în timp ce alții nu cred în utilitatea lor pentru stăpînirea hemoragiilor obstetricale ori sînt reținuți, ori le consideră chiar periculoase pentru că ele consumă timp și pot întîrzia hemostaza, cînd aceasta este de interes vital matern imediat, astfel putînd antrena uneori chiar un deznodămînt fatal. De aceea, LV sînt foarte rar utilizate în practică și atunci necesită condiții excelente de reechilibrare hemodinamică, cunoștințe profunde anatomice în acest domeniu, precum și o vastă experiență chirurgicală de specialitate.

Pentru combaterea eficientă a atoniei uterine, Hayashi și colab. (1984) și Kapernick (1987) recomandă ca, înainte de LV și de histerectomia hemostatică, să se ia în considerare administrarea prostaglandinelor $\text{PGF}_{2\alpha} = 0,25-1$ mg injectabil intramiometrial sau 15-methyl $\text{PGF}_{2\alpha} = 0,25$ mg intramuscular la fiecare două ore.

Pornind de la constatarea că histerectomia de hemostază (fără a se referi în mod special la metroragia prin tulburare de coagulare) nu rezolvă întotdeauna problemele și chiar poate crea noi și multiple zone de sîngerare, autorii francezi (Boisselier și colab., 1981 etc.) consideră că cel mai avantajos este de a micșora debitul hemoragic al uterului de *postpartum* nu prin histerectomie, ci prin ligatura hemostatică a pediculilor arteriali. În acest sens, ei dau preferință ligaturilor pediculilor uterini (metoda O'Leary, metoda Tsiurulnikov) care par mai puțin dificile și mai puțin periculoase decît LBAH.

Kapernick (1987) descrie o tehnică a LBAU la nivelul crosei, asemănătoare cu cea a lui O'Leary și O'Leary, 1966, (dar după hemostaza provizorie uterină prealabilă cu garou), prin secțiunea peritoneului vezico-uterin, prelungirea ei la baza ligamentului larg, disecția și evidențierea crosei arterei uterine, cu menajarea venelor și a uterului.

Negură și colab. (1985) propun ligatura trunchiurilor ombilico-uterine (fig. 5 și 6), în scopul de a salva viața, uterul și anexele în cazul hemoragiilor refractare de *postpartum*, în timp ce se asigură hemostaza provizorie uterină prin compresiunea manuală a pediculilor uterini pe marginea laterală a uterului. Autorii au executat deja această tehnică chirurgicală, însă numai pe cadavre de femei în *postpartum*. Este un studiu de etapă. Această tehnică s-ar putea realiza cel mai adesea chirurgical și ar comporta avantaje față de LBAU, la nivelul crosei.

Așa cum s-a mai menționat la forma severă a HRP, Danforth (1977) consideră că, dacă terapia conservatoare (corecția TDC, compresiunea bimanuală a uterului, administrarea ocitocicelor și a

uterotonicelor) nu poate stăpîni metroragia din *postpartum*, ultimele două mijloace de hemostaza la care se mai poate recurge sînt LBAH și histerectomia hemostatică.

Hibbard (1983) și Pernoll (1987) recomandă, în cadrul apoplexiei utero-placentare, ca la o pacientă tînă, la care este necesară păs-trarea funcției gestative și la care, adăugăm noi, "*nu este risc vital matern imediat*", înainte de a recurge la histerectomia hemostatică și în speranța evitării ei, să se realizeze ligatura bilaterală a ramurilor ascendente ale arterelor uterine. Aceasta va reduce fluxul sanguin spre uter, iar ischemia relativă produsă va avea drept rezultat o contracție satisfăcătoare a uterului lezat. Dacă această procedură este inefficientă, ultima resursă terapeutică conservatoare este LBAH care, reducînd presiunea arterială a miometrului la nivele venoase, mai poate realiza hemostaza și mai poate evita histerectomia hemo-statică.

Boulanger și Dufour (1985), fără a se referi în mod special la sindroamele hemoragice, consideră că ligaturile vasculare hemo-statice ar trebui să contribuie la evitarea histerectomiilor hemostatice.

Cînd se pune în discuție indicația de LBAH, se iau în considerare atît avantajele, cît și riscurile, care într-o metodă terapeutică urgentă trebuie să fie ori absente, ori minime.

Într-o hemoragie importantă din teritoriul arterelor hipogastrice, deci cu soluții de continuitate ale arborelui vascular hipogastric, fie că este sau nu asociată cu un sindrom hemoragic, LBAH are o logică, întrucît se adresează fiziopatologic presiunii sanguine din vase, care condiționează hemoragia (hemoragia este mai mare în caz de hipertensiune și mai mică în caz de hipotensiune; ori, LBAH scade presiunea sanguină în artere pînă la nivelul presiunii sanguine venoase). Deci, LBAH este indicată pentru hemoragia obstetricală importantă, care poate avea cauze asociate, și nu pentru tulburarea de coagulare în sine. Scăzînd presiunea sanguină în artere, un eventual cheag în formare de la nivelul unei soluții de continuitate vasculară, sau, în vasele mici, chiar un dop plachetar nu vor putea fi smulse și eliminate.

În concluzie, *în hemoragiile obstetricale importante, asociate sau nu cu tulburare de coagulare, LBAH poate fi utilă și nu prezintă riscuri importante* (sau acestea sînt minime), ceea ce nu este bine subliniat și codificat în literatura de specialitate; oricum, LBAH constituie o resursă terapeutică de rezervă (Danforth, 1977; Arias, 1984; Pernoll, 1987), care poate aduce beneficii terapeutice cu riscuri mai mici decît cele ale unei histerectomii, ceea ce este foarte important în urgențe (Negură, 1988). Boulanger și Dufour (1985) apreciază că

LBAH este mai puțin potrivită pentru hemoragiile pure de delivrență, însă aduce beneficii terapeutice în caz de leziuni asociate.

Indicația LBAH în hemoragiile obstetrice importante care se asociază sau nu cu o tulburare de coagulare este condiționată de avantajele și riscurile ei.

După Negură (1988), avantajele LBAH sînt următoarele :

1. Ar putea evita uneori histerectomia hemostatică, deci pare logic să fie încercată înainte de histerectomie, cu condiția să nu existe risc vital matern imediat.

2. Realizarea ei nu necesită leziuni vasculare pelviene, deoarece se realizează prin spații avasculare și de decolare și, astfel, nu se produc noi și multiple focare hemoragice pelviene, ca în cazul unei histerectomii hemostatice, care este hazardată și periculoasă (Merger și colab., 1979) sau chiar contraindicată (Zorn, 1974) în caz de tulburare de coagulare.

3. Prin laparotomia abdominală pentru abordul arterei hipogastrice devine posibilă hemostaza provizorie uterină prin metoda de compresiune manuală a pediculilor vasculari uterini, descrisă de Dobrovici (1974), sau prin trecerea unui garou elastic prin ariile avasculare ale ligamentelor largi (mai jos de inserția arterelor uterine) și strîngerea lui în jurul uterului (Kapernick, 1987). Garoul compresează arterele uterine cît mai jos, pentru a astupa temporar și vascularizația segmento-cervicală, pînă cînd o procedură definitivă (LBAU, LBAH, histerectomia hemostatică), va fi realizată. Astfel, se stăpînește hemoragia (se salvează singele, care altfel s-ar pierde), se cîștigă timp și se permite reechilibrarea hemodinamică și corecția anemiei și a TDC sau combaterea șocului hemoragic fără de care nu s-ar putea continua nici o altă intervenție chirurgicală

4. Laparotomia pentru executarea LBAH poate aduce precizări în diagnosticul etiologic al hemoragiei obstetrice în circumstanțele clinice echivoce, în care hemoragia este provocată de o cauză locală, neevidentă clinic : hipotonie (ca în HRP), ruptură uterină etc., ceea ce nu constituie o raritate ; se evită astfel surprizele necropsice.

5. LBAH poate fi utilă pentru stăpînirea hemoragiei determinate de o cauză locală asociată tulburării de coagulare, cum ar fi hipotonia uterină, ireductibilă prin tratamentul conservator clasic (cazul apoplexiei utero-placentare).

6. Dacă histerectomia hemostatică nu poate fi evitată, ea devine mai puțin sîngerîndă intraoperator. Este cunoscută indicația LBAH profilactică antehisterectomie pentru a reduce sîngerarea intraoperatorie în cazul unei histerectomii pe uter gravid, bogat vascularizat, mai ales în condițiile unei tulburări de coagulare.

7. LBAH, prin reducerea presiunii sanguine în arterele pelvine din teritoriul hipogastric, poate constitui o măsură de securitate, o garanție de hemostază și pentru perioada postoperatorie, prin stăpânirea hemoragiei de la nivelul noilor și multiplelor focare hemoragice pelviene pe care le creează histerectomia hemostatică. În acest mod se poate evita o reintervenție hemostatică, care ar putea fi fatală.

8. Prin acțiunile vasculare menționate, previne accentuarea hipovolemiei, care este o cauză foarte importantă a tulburării de coagulare.

În cazul tratamentului hemoragiilor obstetricale prin tulburare de coagulare, alături de tratamentul substitutiv (singe proaspăt, plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat, concentrate plachetare etc.), lupta împotriva hipovolemiei este una din cele mai importante măsuri în terapia CIVD, ținând seama că trasylolul, acidul ϵ -amino-caproic, heparina pot constitui contraindicații.

După același autor (Negură, 1988), riscurile LBAH ar fi următoarele :

1. Încercată înainte de histerectomia hemostatică, LBAH o poate uneori evita pe aceasta din urmă, dar *alteori este inefficientă și atunci, prin timpul consumat, întârzie histerectomia hemostatică, care realizează întotdeauna hemostaza. De aceea, când există risc vital matern imediat și hemostaza trebuie efectuată foarte urgent, se începe cu histerectomia hemostatică și nicidecum cu LBAH.*

2. În prezența unui sindrom hemoragic, LBAH deschide noi focare hemoragice la nivelul peretelui abdominal (calea de abord), în timp ce histerectomia hemostatică prezintă riscul de a deschide noi și multiple focare hemoragice atât parietale, cât mai ales pelvine, care nu ar putea fi stăpânite decât prin LBAH și, bineînțeles, prin corecția tulburării de coagulare.

3. Rareori, când este aplicată tardiv în cazurile foarte grave, de șoc hemoragic ireversibil, se poate compromite. În aceste cazuri, extrem de grave, care oricum nu au o altă soluție terapeutică mai bună, eșecul nu se datorează LBAH (intervenție de ultimă șansă, de rezervă, minimă, puțin șocantă), ci aplicării ei tardive, în perioada ireversibilă. Situația este similară cu cea a hemoragiei cerebro-meningee a nou-născutului extras tardiv printr-o aplicare de forceps (corectă tehnic), hemoragia cerebro-meningee fiind determinată de hipoxia prelungită dinaintea aplicării forcepsului și nicidecum de aplicarea, corectă, a acestuia. Dacă într-un caz de suferință fetală foarte prelungită cineva aplică forcepsul (corect din punct de vedere tehnic, dar tardiv) și nou-născutul evoluează ulterior cu hemoragie cerebro-meningee sau decedează, nu se poate trage concluzia că forcepsul nu trebuie aplicat în suferința fetală.



4. Poate leza vena iliacă externă și vena hipogastrică, lezare care de cele mai multe ori se datorează incompetenței chirurgicale.

Embolizarea arterială transcateter (Brown și colab., 1979) nu poate intra în competiție cu LBAH, deoarece necesită prea mult timp pentru execuție.

Boulanger și Dufour (1985) concep angiografia selectivă, cu evidențierea vasului sîngerînd și embolizarea respectivă, numai ca o completare a unei ligaturi vasculare hemostatice (LBAH) după care hemoragia a persistat.

INDICAȚIILE LBAU ȘI LBAH ÎN HEMORAGIILE GRAVE OBSTETRICAL

Din literatura obstetricală reiese că, în etapa actuală, indicațiile acceptate de majoritatea specialiștilor sînt:

1. În hemoragiile uterine grave din *postpartum* determinate de patologia de contracție și de retracție uterină (numită impropriu și hipotonie uterină), hemoragii care sînt refractare la terapia clasică conservatoare, inclusiv prostaglandinele, care sînt foarte eficiente. LBAU la nivelul ramurilor ascendente (fie tehnica O'Leary, fie tehnica descrisă de Schaefer și Graber, fie tehnica mai complexă a lui Tsurulnikov) reprezintă o soluție conservatoare simplă, rapidă, adesea eficientă și nu comportă riscuri (O'Leary și O'Leary Jr. 1966; Tsurulnikov, 1979; Schaefer și Graber, 1981; Hibbard, 1982; Pernoll, 1987; Boisselier și colab., 1981; Boulanger și Dufour, 1985 etc.).

2. Pentru hemoragiile uterine grave din *postpartum* determinate de aceeași hipotonie uterină, hemoragii nestăpînite cu terapia conservatoare (inclusiv prostaglandinele), alți specialiști recomandă, sau au obținut succese, folosind ca ultimă metodă conservatoare LBAH și evitînd astfel uneori histerectomia hemostatică (Hellman și Pritchard, 1971; Danforth, 1977; Hibbard, 1983; Kelly, 1981; Schaefer și Graber, 1981; Pernoll, 1987; Arias, 1984; Mengert și colab., 1969; Hayaschi, 1981 — într-un caz de corioamniotită; Meril, citat de Mengert și colab., 1969; Siegel și Mengert, 1961; Berglass-Jaffin și Garbia Aquilar, citați de Salvat și colab., 1981; Boulanger și Dufour, 1985 etc.). În practică însă, LBAH se execută foarte rar înainte de histerectomia hemostatică și mult mai frecvent după aceasta.

În acest context, LBAH poate uneori să evite histerectomia hemostatică, iar în caz de nereușită reduce hemoragia intraoperatorie în cursul histerectomiei hemostatice (care este mai sîngeroasă pe teren gravidic bogat vascularizat și mai șocantă pe un teren deja

anemic) și poate constitui o garanție de hemostază în perioada post-operatorie (Negură, 1988). În astfel de hemoragii asociate cu tulburări de coagulare, LBAH ar avea avantajul că se poate realiza în spații avasculare și de decolare, fără a provoca leziuni hemoragice pelvine, putând evita uneori histerectomia hemostatică, care deschide noi și multiple focare hemoragice pelvine, greu de stăpinit și care este considerată ca riscantă de Merger și colab. (1979), Bonnar (1978), Zorn (1974). Ar fi logic să se înceapă cu o metodă mai puțin riscantă. În aceste cazuri, tratamentul coagulopatiei precede LBAH și se continuă în paralel cu aceasta.

În literatură însă nu este suficient subliniat faptul că *LBAH poate fi încercată foarte rar și numai atunci când mijloacele de hemostază se succed la timp și nu există risc vital matern imediat*. Personal, cu ocazia unei limfadenocolpohisterectomii lărgite, efectuată pentru un cancer de col uterin asociat cu o sarcină, după ce am legat arterele hipogastrice, am secționat artera uterină și am constatat că din aceasta sângele continua să curgă, însă la o presiune redusă (deci ar fi putut încă să irige uterul și să întrețină hemoragia).

În adevăr, LBAH poate numai uneori să realizeze hemostaza uterină și atunci evită histerectomia hemostatică, pe când alteori este inefficientă și întârzie histerectomia, deci hemostaza. De aceea când există risc vital matern imediat, adică necesitatea imediată și vitală a hemostazei uterine, este mai înțelept să se efectueze extrem de urgent histerectomia hemostatică (eventual completată cu LBAH), pentru că aceasta realizează constant oprirea hemoragiei, pe când LBAH numai uneori (iar alteori, când este inefficientă, consumă timp, întârzie histerectomia și deci hemostaza).

3. În hemoragiile din *postpartum* provenite din regiunea segmentară, ca în cazurile de *placenta praevia* (fisuri sau rupturi endosegmentare rămase în patul placentar după eliminarea unei placentae *praevia accreta* sau aderentă la o cicatrice segmentară postcezariană), dacă în cursul cezarienei sutura cu fire în „X” a suprafeței sîngerînde endosegmentare a fost inefficientă, devine necesară histerectomia totală hemostatică, ceea ce corespunde și punctului nostru de vedere.

Încercarea LBAH în scopul unei probabile evitări a histerectomiei hemostatice, recomandată de Abdul Karim și Kevli (1981), ni se pare riscantă, deoarece consumă timp și poate întârzia histerectomia hemostatică (care realizează constant hemostaza), mai ales când există risc vital matern imediat.

4. LBAH poate fi efectuată profilactic imediat după histerectomia hemostatică (ca o completare a acesteia înainte de închiderea peretelui abdominal), pentru puternica ei garanție de hemostază și pentru a evita o reintervenție hemostatică (pentru hematom cres-

cînd pelvi-subperitoneal, -hemoragie intraperitoneală sau externă provenită dintr-un vas din teritoriul arterelor hipogastrice), reintervenție care ar putea fi fatală (Dobrovici, 1974; Negură, 1975; Boisselier și colab. 1981; Brown și colab., 1979 etc.).

5. LBAH practică postoperator (posthisterectomie) cu ocazia unei reintervenții hemostatice (pentru hematom crescînd al ligamentului larg sau pelvisubperitoneal, hemoragie intraperitoneală, hemoragie externă din tranșele vaginale) are un caracter curativ și este eficientă numai dacă hemoragia provine dintr-un ram al arterei hipogastrice (Alford și colab., 1961 etc.). Dacă hemoragia intraperitoneală provine de la un pedicul lomboovarian sau de la cel al ligamentului rotund, LBAH este inefficientă. De aceea, în caz de reintervenție pentru hemoragie intraperitoneală după histerectomie hemostatică, sînt indicate atît LBAH, cît și efectuarea de noi ligaturi pe toți pedicii vasculari principali.

6. În hemoragiile grave din *postpartum* provenite din regiunile anatomice periuterine irigate de arterele hipogastrice (parametrele, vaginul, vezica, rectul, perineul) și în care hemostaza chirurgicală locală este inefficientă sau imposibilă, numai LBAH mai poate fi salvatoare. Aceste hemoragii sînt reprezentate de: hematomul crescînd pelvi-subperitoneal (iar cînd acesta e cauzat de o ruptură uterină segmentară sau cervico-segmentară, atunci histerectomia totală hemostatică va fi urmată de LBAH, de evacuarea hematomului pelvi-subperitoneal, de meșarea strînsă a zonei sîngerînde și plasarea unui tub de cauciuc în fundul de sac Douglas pentru drenaj și controlul hemostazei); hemoragia externă provenită din regiunea vaginală (fie din tranșele vaginale posthisterectomie incorect suturate, fie în urma rupturilor vaginale la nivelul fundurilor de sac); hemoragia provenită din regiunea recto-vaginală sau vezico-vaginală (prin cădere de escare); hemoragia prin dilacerare vagino-perineală etc.

TEHNICA LBAH : CALEA DE ABORD

LBAH poate fi practică pe două căi, transperitoneală și extraperitoneală.

Calea transperitoneală reprezintă calea preferată în mod obișnuit, pentru că este avantajoasă în privința precizării diagnosticului etiologic al hemoragiei, permițînd să se inspecteze cavitatea peritoneală, uterul și pedicii principali. Această cale de abord prezintă interes, de asemenea, și în tratament, pentru că permite hemostaza uterină provizorie, restabilirea echilibrului hemodinamic (corectarea hipovolemiei) și evacuarea sîngelui din cavitatea peritoneală, evitînd astfel suprainfecția și peritonita (Negură, 1970, a și b; 1973,

1975, 1976, 1978, 1983, 1988). Cîmpul operator se creează eliberînd pelvisul prin răsturnarea uterului mare peste simfiza pubiană (Negură, 1970, b).

În ceea ce privește calea de abord la nivelul peritoneului parietal posterior, există două posibilități :

a) LBAH executată înainte de histerectomie necesită incizia peritoneului parietal posterior, ca în figurile 5 și 6 (Negură, 1985 ;)

b) LBAH executată după histerectomie se poate realiza prin îndepărtarea peritoneului parietal posterior, deja secționat.

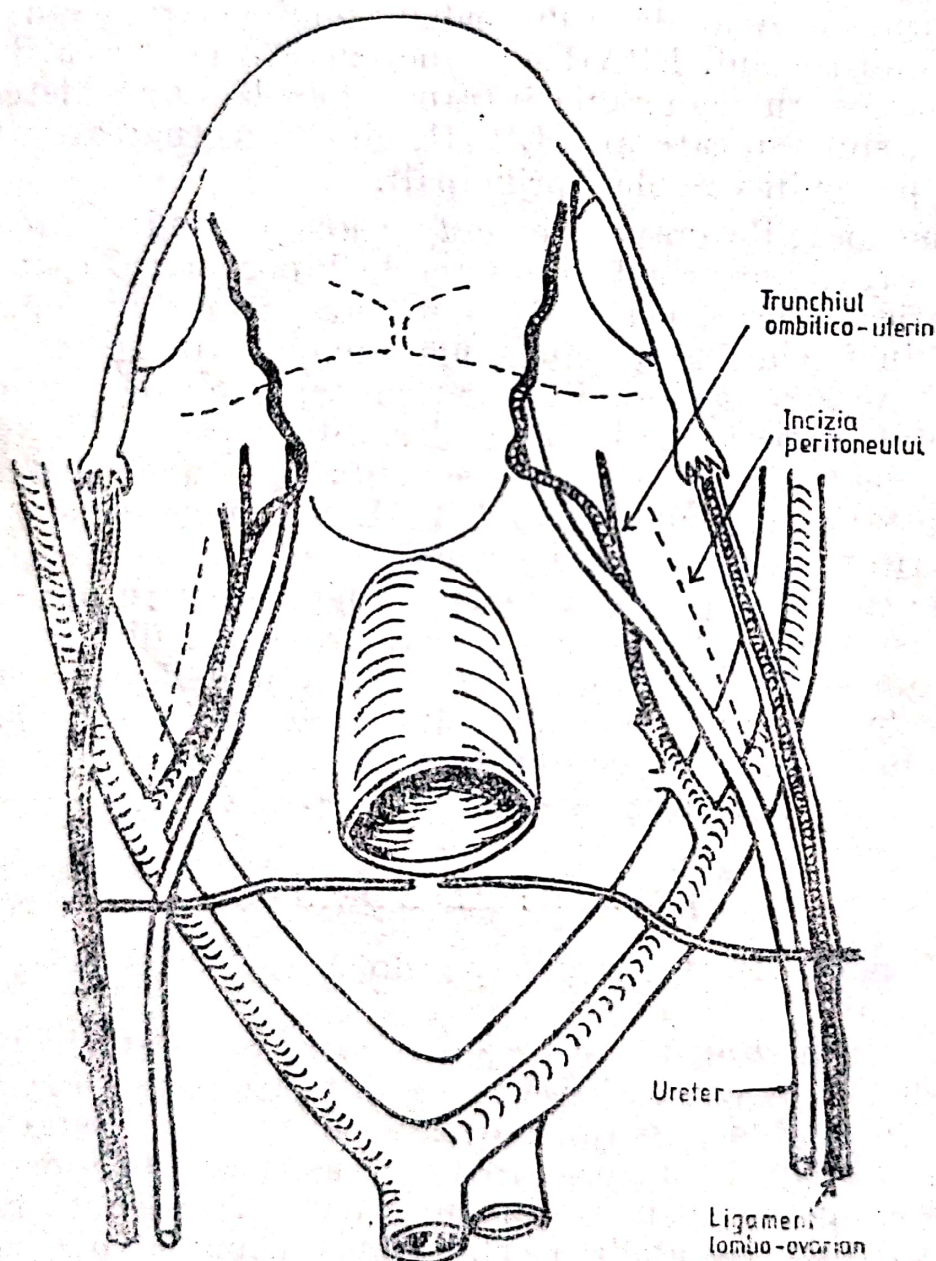


Fig. 5. — Traiectul inciziei peritoneului parietal (punctat) pentru abordul chirurgical al arterei hipogastrice.

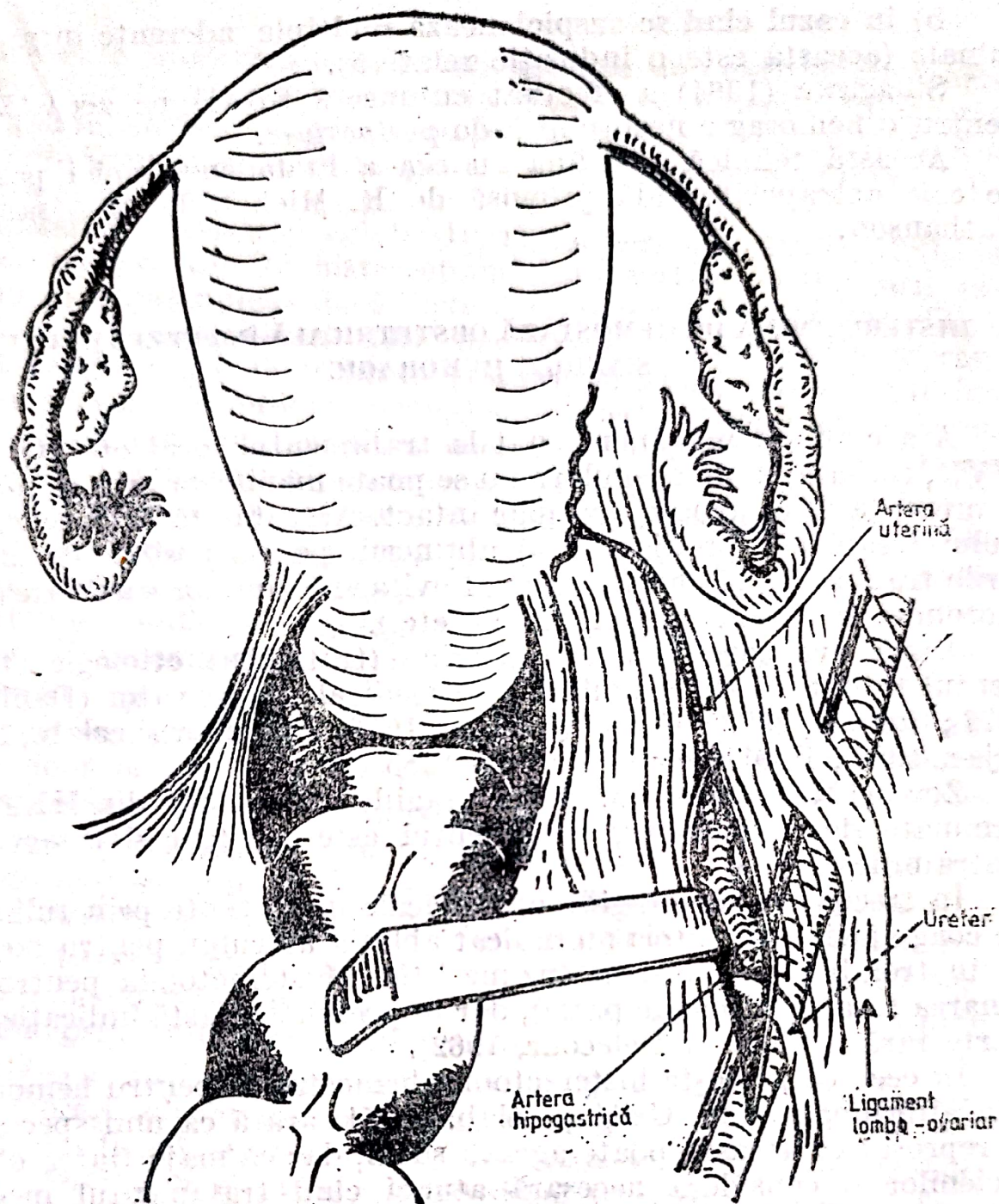


Fig. 6. — Descoperirea arterei hipogastrice.

Calea extraperitoneală este utilizată extrem de rar și numai în caz de contraindicație a căii transperitoneale, și anume:

a) în supurația peretelui abdominal anterior (eventual supurația plăgii operatorii, în situația unei reintervenții cu scop hemostatic);

b) în cazul cînd se suspicionează multiple aderente intraabdominale (aceasta este o indicație relativă).

Sinagawa (1964) a efectuat cu succes LBAH pe această cale pentru o hemoragie nestăpînită de *postpartum*.

Această tehnică seamănă cu cea a limfadenectomiei pelviene pe cale extraperitoneală propusă de R. Michel Béchet sau Ira Nathanson.

HISTERECTOMIA DE HEMOSTAZĂ OBSTETRICALĂ ÎN PREZENȚA UNUI SINDROM HEMORAGIC

Așa cum s-a mai menționat la tratamentul local obstetrical al CIVD, tulburarea de coagulare nu se poate manifesta prin hemoragie în prezența unui arbore vascular intact. Aceasta stă la baza principiului terapeutic profilactic, al abținerii, pe cît posibil, de la gesturile traumatice și chirurgicale, al evitării leziunilor vasculare (perineotomie, cezariană, histerectomie etc.).

După evacuarea cavității uterine (tratament etiologic), tratamentul tulburării de coagulare este medical, conservator (Danforth, 1977; Bonnar, 1978; Merger și colab., 1979; Boisslier și colab., 1981; Arias, 1984; Boulanger și Dufour, 1985 etc.).

Zorn (1974) afirmă că, în hemoragiile incoercibile din HRP, determinate de defibrinare, tratamentul este medical și intervenția contraindicată.

În trecut, în hemoragiile obstetricale importante prin tulburări ale coagulării, unii autori au indicat ablația uterului, pentru bogăția lui în tromboplastină și în enzime litice (histerectomia pentru eliminarea focarului coagulopatic), dar în prezent această indicație este foarte rară (Palliez și Delecour, 1962).

În ceea ce privește histerectomia hemostatică pentru hemoragie prin afibrinogenemie, Gellé și colab. (1974) arată că unii specialiști au reproșat că aceasta poate agrava șocul, dar că majoritatea obstetricienilor o consideră necesară atunci cînd tratamentul medical singur este insuficient pentru a stăpîni tulburarea de coagulare. Aceiași autori recomandă ca histerectomia hemostatică să fie efectuată precoce și nicidecum în faza terminală.

În caz de HRP cu tulburare de coagulare, Malinas (1977) indică histerectomia.

Tourris și colab. (1979), deși susțin tratamentul medical al tulburării de coagulare, totuși, dacă acesta nu are o eficiență evidentă, recomandă să nu se piardă momentul optim al unei histerectomii hemostatice (de interes vital).

Totuși, în literatura obstetricală recentă sînt menționate foarte rare cazuri de histerectomii hemostatice ce au ca indicație tulburarea de coagulare. Redăm, după Boulanger și Dufour (1985), o sinteză a acestor intervenții practicate pentru hemoragii prin tulburări de coagulare, în Franța.

Boisselier, Barrat și colab. (1981), în perioada 1979—1981, la 7 400 de nașteri, din 13 histerectomii hemostatice cu indicații variate au executat numai două histerectomii subtotale pentru TDC, dintre care o pacientă cu HRP nediagnosticat tempestiv și care născuse pe cale vaginală un făt mort a prezentat o hemoragie uterină cataclismică (prin hipotonie uterină) și, cu toată histerectomia hemostatică completată cu LBAH, a decedat. La ambele histerectomii hemostatice a existat o hipotonie uterină la care s-a asociat CIVD. Autorii susțin, totuși, practicarea sistematică a histerectomiei totale.

Gellé și Crepin, în anul 1974, la 16 765 de nașteri, din 15 histerectomii hemostatice cu variate indicații, au efectuat o singură histerectomie totală hemostatică pentru coagulopatie, dar pacienta a decedat. Ei recomandă insistent ca histerectomia să fie totală.

Gonnet și colab. (1979), în decada 1970—1980, din 16 histerectomii hemostatice au executat patru pentru coagulopatie, din care două paciente cu CIVD au decedat (ei au efectuat histerectomii subtotale, care erau indicate pentru salvarea mamei).

Lefèvre și Grossieux (1979), în intervalul 1957—1976, la 35 561 de nașteri, din 15 histerectomii hemostatice au executat o singură histerectomie hemostatică totală pentru HRP cu coagulopatie.

Zorn (1974), în anii 1965—1967, la 16 344 de nașteri, din 5 histerectomii hemostatice a practicat o singură histerectomie pentru hemoragie prin tulburare a coagulării.

Problema histerectomiei hemostatice în prezența unei importante hemoragii obstetricale și a unei tulburări de coagulare nu este suficient clarificată. Astfel, autori din școala americană, ca Talbert și Blatt (1984), Horger (1984), Rand și colab. (1985), Wisch și Troy (1985), și cei din școala franceză, ca Fondu (1985), nu menționează acest subiect în lucrările lor.

Bonnar (1978), Merger și colab. (1979) și alții recomandă ca histerectomia să fie evitată, pe cît posibil, în prezența tulburării de coagulare, întrucît ea poate deschide noi și multiple focare hemoragice și poate chiar provoca o hemoragie extensivă. Arias (1984) indică în prezența tulburării de coagulare evitarea, pe cît posibil, a oricărei intervenții chirurgicale (din aceleași motive). Pritchard și MacDonald (1981) arată că nici uterul de tip Couvelaire, infiltrat hemoragic (din HRP), nu este o indicație de histerectomie, decît dacă

leziunile sînt prea intensive și extensive și metroragia nu poate fi stăpînită prin mijloace conservatoare.

Dar o hemoragie obstetricală importantă de cauză locală, evidentă sau neevidentă clinic (hipotonie uterină ireductibilă, prin tratament conservator în caz de uter scleros de multipară; rupturi deciduale importante sau fisuri endosegmentare sîngerînde din patul placentar după expulzia unei placentă *praevia accreta*; *placenta accreta*; ruptura uterină sau cervico-segmentară), fie că poate surveni pe un teren cu tulburare a coagulării, fie că poate determina o tulburare de coagulare (dacă reechilibrarea hemodinamică cantitativă și calitativă, care reprezintă prevenția TDC, nu se efectuează tempestiv). În aceste cazuri, pe lîngă tratamentul medical al tulburării de coagulare, devine obligatoriu și tratamentul cauzei locale asociate, care este chirurgical (histerectomia hemostatică). În prezența unei hemoragii uterine prin tulburare de coagulare este uneori foarte dificil să se excludă existența concomitentă și a unei alte cauze locale asociate (mai mult sau mai puțin evidentă clinic), dar care necesită aplicarea unui tratament adecvat, obstetrico-chirurgical. Adesea există o hipotonie uterină, care se asociază cu TDC (ca în cazul HRP), iar contracția și retracția uterină corecte realizează hemostaza la nivelul patului placentar corporeal, chiar dacă există un sindrom hemoragic.

Danforth (1977) consideră că, în cazul formei grave a HRP, dacă terapia conservatoare (corecția tulburărilor de coagulare, compresiunea bimanuală a uterului, administrarea ocitocicelor, a uterotoniceilor și a prostaglandinei) nu poate stăpîni metroragia prin tulburare de coagulare din *postpartum*, ultimele două mijloace de hemostază sînt LBAH și histerectomia hemostatică. De fapt, intervenția chirurgicală este indicată mai ales pentru metroragia prin hipotonie uterină iremediabilă prin mijloace conservatoare și, în mod secundar, pentru eliminarea focarului coagulopatic. De aceea, corecția tulburării de coagulare trebuie să preceadă histerectomia hemostatică și să fie continuată în paralel și în cursul intervenției chirurgicale și postoperator.

Și în avortul toxico-septic, în septicemia *postabortum*, în corioamniotită etc., indicația de histerectomie se pune pentru alte elemente, ca leziuni uterine intensive și extensive (infarctul uterin), eliminarea focarului infecțios primar etc., iar tratamentul medical (conservator) al tulburării de coagulare se face pre-, intra- și postoperator. Dacă cel mai frecvent tulburarea coagulării și a hemostazei sanguine se manifestă în cadrul HRP, ea poate surveni și în alte situații, care au mai fost deja prezentate.

Boisselier, Barrat și colab. (1981) menționează că tulburările coagulării sînt cel mai adesea secundare fie unei stări patologice preexistente nașterii (ca HRP, retenția prelungită de făt mort, embolia amniotică), fie unei complicații insuficient sau prea tîrziu tratate, cum sînt toate hemoragiile mari din cursul nașterii sau din *postpartum* determinate de *placenta praevia*, *placenta accreta*, ruptura uterină, inerția uterină, șocurile (mai ales cel hemoragic, dar și cel infecțios și cel transfuzional etc.). Tratamentul precoce și corect al tuturor acestor stări reprezintă de fapt prevenția coagulopatiilor secundare, care trebuie să rămînă excepțional de rare. Aceiași autori susțin că tratamentul hemoragiei prin tulburări ale coagulării este medical, iar tratamentul chirurgical nu poate fi decît excepția și el trebuie să evite provocarea a noi breșe vasculare hemoragice. Ei insistă ca, înaintea practicării histerectomiei hemostatice, să se execute ligaturile hemostatice ale pediculilor vasculari uterini, care par mai puțin periculoase decît LBAH și care uneori pot evita histerectomia.

Hibbard (1983) și Pernoll (1987) menționează că „în situații rare, ablația unui uter lezat extensiv a fost necesară pentru a stăpîni hemoragia sau chiar tulburarea de coagulare”.

În prezent, se pare că histerectomia pentru eliminarea focarului coagulopatic nu a rămas decît ca o indicație complementară unei alte indicații principale, absolute.

Oricum, dacă în prezența unei tulburări de coagulare indicația de histerectomie hemostatică devine imperativă pentru o altă cauză uterină a hemoragiei importante obstetricale, atunci tratamentul medical de corectare a sindromului hemoragic (ca și a hipovolemiei și a anemiei) devine obligatoriu ca pregătire preoperatorie; altfel, histerectomia poate provoca noi și multiple breșe vasculare hemoragice și devine periculoasă (Bonnar, 1978 ; Merger și colab., 1979).

Autorii nu dau întotdeauna detaliile necesare și nu fac precizări pentru a se putea stabili dacă histerectomia hemostatică a fost indicată pentru eliminarea focarului coagulopatic sau mai ales pentru o altă cauză asociată cu tulburarea de coagulare. În realitate, histerectomia hemostatică poate fi indicată pentru o cauză uterină asociată, mai puțin evidentă clinic (hipotonie uterină iremediabilă conservator, rupturi deciduale endosegmentare după *placenta praevia* etc.). Și cum în sindroamele hemoragice obstetricale necesitatea hemostazei devine uneori de interes vital, este dificil ca în timp foarte scurt să confirmăm sau să infirmăm existența eventuală și a unor cauze uterine asociate (ascunse sau mai puțin evidente clinic) ale metroragiei. Cît timp hemoragia de cauză uterină persistă, corecția tulburărilor de coagulare este dificilă, pentru să se pierde sînge proaspăt, care este înlocuit cu derivate de sînge (plasmă proaspătă con-

gelată decongelată, masa eritocitară și trombocitară) ce nu echivalează întotdeauna calitativ cu singele proaspăt. De altfel, corecția tulburării de coagulare nu se poate face instantaneu, iar persistența metroragiei întreține tulburarea de coagulare. Când necesitatea hemostazei devine de interes vital matern imediat, ruperea cercului vicios se face prin *histerectomie hemostatică, care elimină sursa uterină a hemoragiei* (breșa mare vasculară de la nivelul uterului). De altfel, Boisselier și colab. (1981) recunosc că, la cazurile de coagulopatie la care au efectuat histerectomie hemostatică, a existat și o hipotonie uterină inițială, care a determinat TDC și s-a asociat ei. Într-adevăr, *histerectomia hemostatică elimină „sursa uterină a hemoragiei”*, breșa mare vasculară reprezentată de suprafața de dezinserție placentară, (în cazul hipotoniilor iremediabile conservator) sau de fisurile sau rupturile sîngerînde endosegmentare din patul placentar (după expulzia placentei *praevia accreta* etc.) și închide astfel arborele vascular, *cînd necesitatea hemostazei devine de interes vital matern imediat*. Hemoragia fiind oprită, tulburarea de coagulare se corectează mai ușor, medical sau chiar spontan.

Lefèvre și Grosieux (1979) susțin că, în caz de hemoragie incoercibilă, histerectomia totală rămîne singurul procedeu eficient de hemostază.

Histerectomia totală realizează hemostaza numai atunci cînd sursa hemoragiei este la nivelul uterului.

Există o „capcană” menționată de Schaefer și Graber (1981), și anume cînd sursa hemoragiei nu este uterină (eroare de diagnostic) putînd fi situată la nivelul unui fund de sac vaginal, periuterin sau în altă regiune anatomică pelvină. Atunci histerectomia hemostatică nu numai că este inutilă, dar este și șocantă și consumă timpul în care hemoragia se menține și starea generală se agravează.

Dacă această sursă provine din domeniul arterelor hipogastrice, LBAH poate fi utilă.

Din punct de vedere tehnic, marea majoritate a autorilor recomandă ca histerectomia hemostatică să fie totală. În prezența unei tulburări a coagulării, re tracția segmentului uterin inferior (sărac în fibre musculare) nu este capabilă să stăpînească singură hemoragia de la nivelul suprafeței endosegmentare de pe care s-a decolat *placenta praevia*, cu atît mai puțin în caz de rupturi deciduale sau de fisuri sau rupturi endosegmentare. Aceasta este rațiunea pentru care histerectomia hemostatică trebuie în mod obligatoriu să fie totală în metroragia din *placenta praevia* sau în caz de HRP (asociat adesea cu *placenta praevia*), mai ales dacă metroragia prin tulburare de coagulare persistă. Dar chiar la cazuri care nu prezintă *placenta praevia*, histerectomia subtotală lasă un bont segmento-

cervical, care poate reprezenta un risc hemoragic, mai ales dacă se asociază prezența unui sindrom hemoragic.

În ceea ce privește tehnica operatorie a histerectomiei hemostactice, Kraatz (1968), Gellé, Crépin și colab. (1974), Lefèvre și Grosieux (1979), Boisselier, Barrat și colab. (1981) etc. preferă histerectomia totală interanexială.

Boisselier și colab. (1981) atrag atenția asupra particularităților și dificultăților tehnice ale acesteia, și anume dificultatea de reperaj a colului; apropierea ureterului, care se ridică o dată cu uterul, când acesta se exteriorizează; necesitatea aplicării unei pense razant și paralel cu marginea laterală a colului, pentru a prinde pediculul cervicovaginal; decolarea vezico-vaginală, adesea hemoragică și cu hemostază dificilă, la care uneori numai clasică metodă Mickulicz mai poate stăpîni hemoragia venoasă în masă.

Conform unui vechi și cunoscut principiu chirurgical, dacă hemoragia uterină importantă se însoțește de o stare de colaps sau de șoc hemoragic, nu se va trece direct la histerectomia hemostatică, întrucît și aceasta din urmă este hemoragică și șocogenă și ar duce la deces. De aceea se execută imediat laparotomia și se face mai întîi hemostaza provizorie uterină, fie prin metoda Kapernick, fie prin metoda manuală descrisă de Dobrovici, care se realizează astfel: „se exteriorizează uterul, se formează cu ambele mîini un inel în jurul părții inferioare a uterului și se compresează”. Concomitent se stimulează contracțiile uterine și se efectuează rapid reechilibrarea hemodinamică și hematologică, după care, dacă hemoragia continuă, se trece la histerectomia hemostatică. Controlul hemostazei se face la TA normală.

Practic, histerectomia totală hemostatică este foarte rar precedată și mult mai frecvent succedată de LBAH, după care se va face meșarea strînsă a pelvisului și se va lăsa un tub în cavitatea peritoneală (în Douglas) pentru controlul hemostazei, pentru drenarea unei eventuale sîngerări și pentru evitarea în acest mod a suprainfectării hemoperitoneului și a transformării acestuia în peritonită.

EMBOLIZAREA ARTERIALĂ SELECTIVĂ ANGIOGRAFICĂ (Transeateter)

Bryant Brown și colab. (1979) publică un caz de hemoragie vaginală importantă din *postpartum*, cu plagă vaginală și hematom perivaginal. După sutura și meșarea vaginului, hemoragia vaginală reapare. Se constată un hematom mare, care pornește din spațiul

recto-vaginal. Se evacuează hematoul, dar nu se poate descoperi vasul ce sîngerează și spațiul rămas se obliterează prin suturi.

Pentru apariția unui hematom pelvisubperitoneal crescînd, care devine și hematom retroperitoneal, și pentru coexistența unui hemoperitoneu, se face laparotomie. Negăsindu-se vasul ce sîngerează, se efectuează histerectomia totală și se completează cu LBAH. După cîteva ore reapare hemoragia vaginală importantă și, în plus, o stare de șoc hemoragic. Se fac angiografii, se identifică vasul ce sîngerează (o ramură vaginală a arterei rîșinoase interne stîngi). Se procedează la embolizarea arterială selectivă angiografică (transcateter) și se obține hemostaza.

Se constată, așa cum s-a mai remarcat, că LBAH nu a fost eficientă, pentru că nu dispensează de obliterarea vasului sîngerînd, dacă acesta este de calibru important (Negură, 1988).

Angiografia poate identifica sediul hemoragiei chiar atunci cînd acesta nu a putut fi găsit cu ocazia intervenției chirurgicale. Embolizarea arterială selectivă angiografică (transcateter) poate fi eficientă și la cazurile la care LBAH a fost ineficientă. Ea este ultima resursă la care se poate recurge, dacă întreg arsenalul terapeutic nu a putut realiza hemostaza.

Boulanger și Dufour (1985) concep această metodă numai ca o completare a unei LBAH ineficiente, după care hemoragia a persistat.

Nefiind o metodă agresivă, sîngerîndă, ea nu ar avea indicații în sindroamele hemoragice. (Sîngerarea de la locul de introducere a cateterului ar fi de mică importanță și ar putea fi stăpînită).

BIBLIOGRAFIE

- ABDUL KARIM R., CHEVLI R., *Antepartum hemorrhage*, în Schaefer G., Graber E., *Complications in obstetric and gynecologic surgery*, Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1981, chap. 4, 50—51.
- ABUREL E., *Le traitement chirurgical conservatif dans les hemorrhagies du III-ème trimestre de la grossesse et du post-partum*, în Comunicare la al XI-lea Congres Unional Sovietic de Obst. și Ginecol., Moscova, 1963.
- ABRAMOVICI H. et al., *La ligature des artères iliaques internes (hypogastriques) dans le controle des hemorrhagies graves en gynécologie-obstétrique*, Rev. Fr. Gynécol. Obstét., 1978, 73, 123—127.
- ALEKSANDROV E. K., Akush. i Ginek., 1968, 44, 4, 47—49.
- ALESSANDRESCU D. și colab., *Probleme de practică și tehnică obstetricală*, Edit. Medicală, București, 1965.
- ALFORD C. D. et al., Amer. J. Obstet. Gynec., 1961, 32, 3, 664—668.
- ANDREOLI C., *Chirurgia fuzionale dell'utero*, Congresso di Roma, 1966, Atti della Società italiana di Obstetricia e Ginecologia, III, 699—714.
- ARIAS F., *High-risk pregnancy and delivery*, C. V. Mosby Company, St. Louis, 1984, 363—364.

- BOISSELIER P. et al., *L'hystérectomie d'hémostase en obstétrique. Y-a-t-il encore des indications dans le post-partum immédiat?* J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1981, 10 501—512.
- BONNAR J., *Scientific basis of obstetrics and gynecology* (sub red. Mac Donald R. Ronald), Churchill Livingstone, Edinburgh, 2nd ed., 1978, 249—273.
- BOULANGER J. C., DUFOUR F., *Hémorragies de la délivrance*, La revue du praticien (obstétrique), Paris, 1985, 35, 1377—1386.
- BROWN B. et al., *Uncontrollable postpartum bleeding: a new approach to hemostasis through angiographic arterial embolization*, Obstet. Gynecol., 1979, 54, 361—365.
- BURCHELL R. C., *Physiology of internal iliac artery ligation*, J. Obst. Gynecol., Br. Commonw., 1968, 75, 642—651.
- COLIȚĂ ADRIANA, *Coagularea intravasculară diseminată*, în Berceanu Șt. (sub red.) *Hematologia clinică*, Edit. Medicală, București, 1977, 867—875.
- DANFORTH D., *Obstetrics and Gynecology*, Medical Department Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1977, 386—388.
- DOBROVICI V., *Ginecologia*, Lit. IMF Iași, 1974, 791—797.
- DUBAY, M. L. et al., *Internal iliac artery ligation for postpartum hemorrhage: recanalization of vessels*, Am. J. Obst. Gynecol., 1980, 136, 686—691.
- FONDU P., *Les syndromes de défibrination*, în Vokaer R., (sub red.), *Traité d'obstétrique*, Masson, Paris, 1985, II, chap. II, 526—537.
- GELLÉ P. et al., *Les hystérectomies d'hémostase d'urgence en obstétrique*, Rev. fr. gynécol. obst., 1974, 69, 305—310.
- GIVEN F. T. et al., *Pregnancy following bilateral ligation of the internal iliac (hypogastric) arteries*, Am. J. Obst. Gynecol., 1964, 89, 1078—1079.
- GONNET J. M. et al., *Hystérectomie d'hémostase en obstétrique*. J. Gynécol., Obst. Biol. Reprod., Paris, 1979, 8, 275.
- HAYASHI R. H., et al., *Management of severe post-partum hemorrhage (due to uterine atony) with a prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogue*, Obstet. Gynecol., 1984, 63, 806.
- HELLMAN L. M., PRITCHARD J. A., *Williams' Obstetrics*, 14th ed., Butterworths, London, 1971, 961.
- HIBBARD L., *Complications of labor and delivery*, în Benson R. (sub red.), *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment*, 4th ed., Middle East Ed., 1983, chap. 33, p. 714—716 și 725.
- HORGER E., *Disorders of hemostasis*, în Sciarra J. et al. (eds.), *Gynecol., and Obstet*, 1984, III, chap. 17, 8.
- JACOBS M. M., ARIAS F., *Intramyometrial prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the treatment of severe postpartum hemorrhage*, Obstet. Gynecol., 1980, 55, 665.
- KAMINA P., *Anatomie gynécologique et obstétricale*, Paris, Maloine, 1974, p. 142 și 324.
- KAPERNICK P., *Postpartum hemorrhage and the abnormal puerperium*, în Pernoll M. and Benson R. (eds.), *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment*, Appleton and Large, Norwalk, Connecticut / Los Altos, California, 1987, chap. 29, 527—528.
- KELLY J., *Postpartum hemorrhage*, în Schaefer G., Graber E. (eds.), *Complications in obstetric and gynecologic surgery*, Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1981, 60—69.
- LEFÈVRE J., GROSSIEUX P., *L'hystérectomie obstétricale à propos de 34 observations*, J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod., 1979, 8, 170.
- LUCA V., *Diagnosticul și conduita în sarcina cu risc crescut*, Edit. Medicală, București, 1989, 444.
- MALINAS Y., *Les syndromes vasculo-rénaux gravidiques (on prétendus tels)*, Rev. fr. Gynécol. Obstét., 1977, 72, 415—488.
- MENGERT W. L. et al., *Obstet. Gynecol.*, 1969, 34, 664.

- MERGER R., LEVY J., MELCHIOR J., *Précis d'obstétrique*, Paris, Masson, 1979 469—470.
- NEGURĂ A. și colab., *Hematom pelvi-abdominal în evoluția imediată a unei histerectomii post-cezariene pentru apoplexie utero-placentară și tulburări de coagulabilitate. Rezolvarea favorabilă prin ligatura ambelor artere hipogastrice*, Rev. Obstet. Ginecol. (Buc.), 1970 a, 4, 467—469.
- NEGURĂ A., *Contribuții la studiul operației cezariene*, teză de doctorat, Iași, 1970 b.
- NEGURĂ A., *Ligatura arterelor hipogastrice în obstetrică*, Rev. Med. Chirur. (Iași), 1973, 3, 637—641.
- NEGURĂ A., BUZEA T., *Studiu asupra ligaturilor bilaterale ale arterelor hipogastrice, executate profilactic după unele histerectomii hemostatice obstetricale*, Rev. Obstet. Ginecol. (Buc.), 1975, 4, 325—332.
- NEGURĂ A., *Ligatura bilaterală a arterelor uterine în scopul stăpînirii hemoragiilor refractare din post-partum*, Rev. Med. Chirur. (Iași), 1976, 4, 623—626.
- NEGURĂ A., *Valoarea comparativă a ligaturii bilaterale a arterelor uterine și a ligaturii bilaterale a arterelor hipogastrice, ca mijloace de salvare a vieții și a uterului în hemoragiile nestăpînite din post-partum*, Rev. Obstet. Ginecol. (Buc.), 1978, 1, 17—24.
- NEGURĂ A. et al., *Ligature „hémostatique” obstétricales des artères utérines*, Rev. Fr. Gynéc. Obstét., 1985, 80, 8—9, 615—618.
- NEGURĂ A., *Études sur les ligatures hémostatiques obstétricales des artères utérines (LBAU) et des artères hypogastriques (LBAH)*, Rev. Fr. Gynéc. Obstét., 1988, 83, 4, 271—279.
- NEGURĂ A., *Diagnosticul etiologic al hemoragiilor prin tulburări de coagulare în obstetrică*, Rev. Med. Chirur. Iași, 1983, 3, 497—502.
- NEGURĂ A. și colab., *Utilitatea coagulogramei de profil obstetrical (CPO) în prevenirea riscului hemoragie prin tulburări de coagulare la naștere (profilul prenatal al hemostazei sanguine — CPO în cadrul consultațiilor prenatale)*, Buletin Al IX-lea Congres Naț. de Obst. și Ginec., Craiova, 1984, 155—157.
- NEGURĂ A. și colab., *Rolul coagulogramei de profil obstetrical (CPO) în stabilirea diagnosticului etiologic al hemoragiilor obstetricale prin tulburări de coagulare*, Buletin Al IX-lea Congres Obst. Ginecol., Craiova, 1984, 158—163.
- NEGURĂ A., *Conduita în cazurile de asociere a unei tulburări de coagulare cu o indicație de cezariană sau de histerectomie post-cezariană*, Buletin Conferința Naț. de Obst. Ginecol., Galați, 1982, 209—212.
- O'LEARY J. L., O'LEARY J. A., Am. J. Obst. Gynecol., 1966, 94, 920—924.
- OOSTERBOSCH J., LAMBOTTE R., *Traitement de l'hémorragie de la délivrance*, în Vokaer R. (ed.), *Traité d'obstétrique*, Paris, Masson, 1985, 522—524.
- PALLIEZ R., DELECOUR M., *Encyclopédie Méd. Chir., Paris, Obstétrique*, 5, 1962, 51044 A¹⁰, 1—4.
- PATURET G., *Traité d'anatomie humaine. L'appareil circulatoire, III*, Masson, Paris, 1958, 635—636.
- PERNOLL M. L., *Third-trimester hemorrhage*, în Pernoll M. and Benson R. (eds.), *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment*, Appleton and Lange, Norwalk, Connecticut/Los Altos, California, 1987, chap. 22, 415—418.
- PRITCHARD J., MACDONALD P., *Williams' Obstetrics*, 16th ed., Appleton Century Crofts, New York Printice Hall International INC, 1980, p. 873—875 și 881—882.
- RAND H. I. et al., *Hemorrhagic disorders in pregnancy*, în Chery S. et al., *Rowinsky and Guttmacher's medical surgical and gynecologic complications of pregnancy*, 3^d ed., 1985, Baltimore—London, Williams and Wilkins, chap. 21, 241—246.
- ROTHE., GLYNN R., *Internal artery ligation*, Obst. Gynecol., 1964, 24, 49—55.
- SACK R. A., *Bilateral, internal iliac (hypogastric) artery ligation to control obstetric and gynecologic hemorrhage. A ten year review at the community hospital*, Am. J. Obst. Gynecol., 1973, 116, 493—497.

- SALVAT J. G. et al., *Indications et techniques de la ligature des artères hypogastriques dans les grandes hémorragies obstétricales*, Rev. Fr. Gynécol. Obst., 1981, **76**, 97—107.
- SCHAEFER G., GRABER E., *Complications in obstetric and gynecologic surgery*, Harper and Row Publishers, Hagerstown, 1981, p. 430—444 și 543—569.
- SHINAGAWA S., *Extraperitoneal ligation of the internal iliac arteries as a life and uterus saving procedure for uncontrollable postpartum hemorrhage*, Am. J. Obst. Gynecol., 1964, **88**, 130—131.
- SIEGEL P., MENGERT W. F., J. Am. Med. Ass., 1961, **178**, 1059—1062.
- STOECKEL W., KRAATZ H., *Die pathologischen Geburtsblutungen*, in Kraatz H. (ed.), *Stoeckels Lehrbuch der Geburtshilfe*, VEB Gustav-Fischer Verlag, Jena, 1967, 757—765.
- TALBERT L., BLATT P., *Disseminated intravascular coagulation in obstetrics*, in Sciarra J. (sub red.), *Gynecology and Obstetrics* (revised ed., 1984), Harper and Row Publishers, Philadelphia, **III**, chap. 18, 11—8.
- TALEB A. L., L'OULD LARBI, *À propos de la ligature des vaisseaux utérins au cours des hémorragies obstétricales*, J. Gynécol. Biol. Reprod., Paris, 1980, **9**, 273.
- TSIRULNIKOV M. S., *La ligature des vaisseaux utérins au cours des hémorragies obstétricales. Résultats à court et long term*, J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod., Paris, 1979, **8**, p. 751—753.
- TOURRIS H., HENRION R., DELECOUR M., *Abrégé illustré de gynécologie et d'obstétrique*, Masson, Paris, 1979, 325—331.
- VERMYLEN J., VERSTRAETE M., *L'Hémostase*, J. B. Baillière, Paris, 1981, chap. VII, 118—119.
- WATERS E. G., *Surgical management of post-partum hemorrhage with particular reference to ligation of uterine arteries*, Am. J. Obst. Gynecol., 1951, **64**, 1143—1148.
- WISCH N., TROY K., *Platelet disorders in pregnancy*, in Cherry H. Sheldon and al. (eds.), *Rowinsky and Guttmacher's medical surgical and gynecologic complications of pregnancy*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1985, chap. 19, 235.
- ZORN J. R., *Hystérectomie sur utérus gravide*, Encycl. méd.-chir., Paris, Obstétrique, 1974, **5**, 5104 A¹⁰.
- NEGURĂ A., *Indications des ligatures bilérales des artères utérines (LBAU) et des artères hypogastriques (LBAH) dans les hémorragies obstétricales réfractaires*, accepté par Rev. Fr. Gynécol. Obstét., 1990.

TABLE DE MATIÈRES

Introduction	9
I. PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE VASCULAIRE-SANGUINE	
Vasoconstriction locale	13
Adhésivité et agrégation plaquettaire (formation du thrombus plaquettaire) . . .	14
Coagulation sanguine dans le vaisseau sectionné ou cassé et consolidation de l'agrégat plaquettaire par la fibrine	14
Système fibrinolytique (système plasminogène-plasmine). Lyse des caillots de sang	18
Organisation fibreuse et dissolution du caillot de sang	19
La notion de syndrome hémorragique	20
Bibliographie	20
II. MODIFICATIONS HÉMATOLOGIQUES PENDANT LA GROSSESSE, L'ACCOUCHEMENT ET LES COUCHES NORMALES. INFLUENCE DE LA GROSSESSE, DE L'ACCOUCHEMENT ET DES COUCHES NORMALES SUR L'HÉMOSTASE SANGUINE	
Les plaquettes pendant la grossesse normale	21
Facteurs de la coagulation pendant la grossesse normale	21
Système fibrinolytique pendant la grossesse normale	22
Bibliographie	23
III. PATHOLOGIE DE L'HÉMOSTASE VASCULAIRE-SANGUINE, CLASSIFICATION DES SYNDROMES HÉMORRAGIQUES EN OBSTÉTRIQUE. INVESTIGATION CLINIQUE ET DE LABORATOIRE DE L'HÉMOSTASE SANGUINE	
Pathologie de l'hémostase vasculaire-sanguine	24
Classification des syndromes hémorragiques en obstétrique	24
Investigation clinique	25
Anamnèse de la malade susceptible de syndrome hémorragique	25
Examen général clinique objectif de la patiente susceptible de syndrome hémorragique	26
Investigation de laboratoire (tests)	27
Orientation initiale de laboratoire	27

Correlation des tests du „screening” primaire	28
Troubles de la voie commune de la coagulation	30
Bibliographie	31
IV. SYNDROMES HÉMORRAGIQUES DUS AUX DÉFICIENCES DES FACTEURS PLASMATIQUES DE LA COAGULATION (COAGULOPATHIES PLASMATIQUES, ANOMALIES DES FACTEURS DE LA COAGULATION)	
Investigation des coagulopathies plasmatiques	32
Classification des coagulopathies plasmatiques (des anomalies des facteurs de la coagulation)	33
Syndromes hémorragiques dus aux déficiences acquises des facteurs plasmatiques de la coagulation	34
A. Coagulation intravasculaire disséminée (Étiologie ♦ Physiopathologie ♦ Diagnostic clinique ♦ Diagnostic de laboratoire ♦ Diagnostic différentiel ♦ Principes de traitement ♦ Conduite dans les circonstances spéciales de CIVD. Particularités de traitement des syndromes hémorragiques de CIVD de chacune des affections obstétricales de base)	34
B. Fibrinolyse secondaire à la CIVD	116
Bibliographie	118
V. AUTRES SYNDROMES HÉMORRAGIQUES DUS AUX DÉFICIENCES ACQUISES DES FACTEURS PLASMATIQUES DE LA COAGULATION	
Maladies sévères du parenchyme hépatique (Symptomatologie et diagnostic clinique ♦ Traitement prophylactique et curatif)	123
Hémorragies provoquées par le traitement anticoagulant	125
Syndrome fibrinolytique primaire (fibrinolyse pathologique primaire)	128
Anticoagulants circulants (inhibiteurs pathologiques de la coagulation)	131
Bibliographie	133
IV. SYNDROMES HÉMORRAGIQUES DUS AUX DÉFICIENCES HÉRÉDITAIRES DES FACTEURS PLASMATIQUES DE LA COAGULATION (COAGULOPATHIES PLASMATIQUES HÉRÉDITAIRES)	
La maladie von Willebrand	135
Hémophilies	138
Hémophilie A	138
Hémophilie B	139
Autres coagulopathies	139
Bibliographie	140

VII. SYNDROMES HÉMORRAGIQUES DUS AUX PATHOLOGIES PLAQUETTAIRES

Classifications	141
Investigations	143
Investigations cliniques	144
Investigations de laboratoire	144
Les thrombocytopénies les plus importantes de la grossesse	146
Thrombocytopénie de la CIVD	146
Thrombopénie après transfusion massive du sang conservé	146
Thrombopénie de la prééclampsie et le l'éclampsie	147
Thrombopénie associée aux infections	147
Thrombopénie induite par les médicaments	147
Purpura thrombopénique immunologique (PTI) ou autoimmune (PTA)	148
Purpura thrombotique thrombocytopénique (TTP)	158
Traitement étiologique des thrombocytopénies	160
Les thrombopathies	160
Anomalies héréditaires de la fonction plaquettaire	161
Anomalies acquises de la fonction plaquettaire	161
Bibliographie	163

VIII. IMPORTANCE DE L'INVESTIGATION PRÉNATALE DE L'HÉMOSTASE SANGUINE POUR PRÉVENIR PARTIELLEMENT LE RISQUE DE SYNDROME HÉMORRAGIQUE À L'ACCOUCHEMENT (PROFIL PRÉNATAL DE L'HÉMOSTASE SANGUINE. INVESTIGATION DE L'HÉMOSTASE SANGUINE AU COURS DE LA CONSULTATION PRÉNATALE)

Diagnostic des syndromes hémorragiques	169
Bibliographie	172

IX. DIAGNOSTIC ÉTYOLOGIQUE DU SYNDROME HÉMORRAGIQUE EN OBSTÉTRIQUE

Mise préliminaire du diagnostic clinique du syndrome hémorragique en obstétrique	174
Mise du diagnostic étiologique du syndrome hémorragique en obstétrique	175
Interrogatoire	176
Examen clinique objectif	176
Diagnostic clinique de la cause du syndrome hémorragique	177
Exploration de laboratoire	178
Coagulation intravasculaire disséminée (défibrination obstétricale, afibrinogénémie acquise)	187

Maladies hépatiques sévères	199
Hémorragies provoquées par le traitement anticoagulant	200
La maladie von Willebrand, les thrombopathies et la thrombasthénie	200
Hémophilies A et B. Autres coagulopathies héréditaires	201
Anticoagulants circulants	202
Les thrombocytopénies	202
Bibliographie	204
X. CONDUITE DANS LES CAS DU SYNDROME HÉMORRAGIQUE ASSOCIÉ À L'ACCOUCHEMENT, À LA CÉSARIENNE OU À L'HYSTÉRECTOMIE POSTCÉSARIENNE	
Notions préliminaires.	207
Conduite vis-à-vis de l'hémorragie de la délivrance chez un cas présentant des troubles de coagulation et d'hémostase sanguine	209
Conduite dans les cas où le syndrome hémorragique est associé à la césarienne ou à l'hystérectomie post-césarienne	211
Ligatures hémostatiques obstétricales des artères utérines (LBAU) et des artères hypogastriques (LBAH)	214
Indications des LBAU et LBAH dans les graves hémorragies obstétricales	219
Technique de LBAH : la voie d'abord	221
Hystérectomie d'hémostase obstétricale en présence du syndrome hémorragique	224
Embolisation artérielle sélective angiographique	229
Bibliographie	230

ERATĂ

Pagina	Rîndul	În loc de	Se va citi
215	11 și 12 de jos	... ligatura trunchiurilor ombilico-uterine ...	... o nouă tehnică de LBAU la origine ...
14	14 și 15 de sus	... plachetelor la structu- rile ...	... plachetelor la fibrele colagenului subendo- telial; b) adeziunea pla- chetelor la structurile ...

A. NEGURA — *Sindroame hemoragice în obstetrică*

Redactor : MIHAELA GHEORGHIU

Tehnoredactor : ELENA SPIRU

Bun de tipar: 28.I.1991. Format: 16/61X86.

Coli de tipar: 15.

C.Z. pentru biblioteci mari: 618.2—005.1.

C.Z. pentru biblioteci mici: 61.

C. 660 — TIPOGRAFIA „UNIVERSUL“